

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie  
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

Vitamin-D-Mangel und Prognose bei Patienten  
mit diastolischer Dysfunktion oder  
Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer  
Ejektionsfraktion

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lars Platschek

aus

Hannover

Göttingen 2020

Dekan:

Prof. Dr. med. W. Brück

Referent:

Prof. Dr. med. F. Edelmann

Ko-Referent/in:

.....

Drittreferent/in:

.....

Datum der mündlichen Prüfung:

.....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Vitamin-D-Mangel und Prognose bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Hannover, den .....

.....

(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Definition der diastolischen Dysfunktion (DD).....	1
1.2 Definition der Herzinsuffizienz .....	2
1.2.1 Allgemeine Definition der Herzinsuffizienz.....	2
1.2.2 Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltender linksventrikulärer Funktion (HFpEF).....	2
1.3 Pathophysiologie.....	3
1.4 Epidemiologie, Ätiologie und Prognose der DD und HFpEF .....	4
1.4.1 Epidemiologie .....	4
1.4.2 Ätiologie .....	5
1.4.3 Prognose.....	5
1.5 Therapie der DD und HFpEF.....	6
1.6 Zusammenhang zwischen Vitamin-D-, Parathormon- und Calciumspiegel und Pathophysiologie der DD bzw. HFpEF .....	7
1.7 Vitamin-D-Mangel und die Prognose von Patienten mit einer DD oder HFpEF.....	9
1.8 Fragestellung.....	9
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>10</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	10
2.1.1 Allgemeine Kriterien und Zielsetzungen .....	10
2.1.2 Rekrutierung der Patienten .....	11
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	11
2.2 Untersuchungen .....	12
2.2.1 Patientenanamnese.....	12
2.2.2 Klinische Untersuchungen.....	13
2.2.3 Basislaboruntersuchungen .....	14
2.2.4 Elektrokardiogramm .....	15
2.2.5 6-Minuten-Gehtest.....	15
2.2.6 Echokardiografie.....	16

2.2.7	Follow-up-Untersuchungen .....	18
2.3	Spezielle Labordiagnostik (Bestimmung des Vitamin-D-Serum-Spiegels und des NT-proBNPs).....	18
2.4	Statistik .....	19
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1	Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs.....	21
3.1.1	Grundlegende Patientendaten .....	21
3.1.2	Klinische Aspekte, Laborparameter und Lebensqualität des Kollektivs in Abhängigkeit von den Vitamin-D-Spiegeln .....	25
3.1.3	Echokardiographische Messungen der linksventrikulären Morphologie und Funktion in Abhängigkeit von den Vitamin-D-Spiegeln.....	28
3.2	Zusammenhang von Vitamin D und NTproBNP an ausgewählten Baseline-Parametern mit und ohne Altersadjustierung.....	30
3.3	Prognostischer Wert der Baseline-Parameter bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, Hospitalisierung und Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen.....	33
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>42</b>
4.1	Allgemeine Patientencharakteristik .....	42
4.2	Klinische Aspekte sowie Laborparameter .....	45
4.3	Echokardiografie.....	46
4.4	Zusammenhang von Vitamin D und NTproBNP an ausgewählten Parametern.....	47
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>52</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung des Vitamin-D-Spiegels in der untersuchten Kohorte.....	21
Abbildung 2: Multivariable Darstellung der in Tabelle 11 dargestellten Baseline-Parameter in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate .....	39
Abbildung 3: Multivariable Darstellung der in Tabelle 11 dargestellten Baseline-Parameter in Bezug auf die kardiovaskulären Hospitalisierungen .....	40
Abbildung 4: Graphische Darstellung der erstmaligen kardiovaskulären Hospitalisierung abhängig vom Vitamin-D-Spiegel.....	41

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grundlegende Patientencharakteristika in Abhängigkeit von den Vitamin-D-Spiegeln .....	24
Tabelle 2: Klinische Aspekte, Laborparameter und Lebensqualität des Kollektivs in Abhängigkeit von den Vitamin-D-Spiegeln .....	27
Tabelle 3: Echokardiographische Messungen der linksventrikulären Morphologie und Funktion in Abhängigkeit von den Vitamin-D-Spiegeln.....	29
Tabelle 4: Regressionsanalysen von Vitamin D (pro 10 ng/ml Abfall) an ausgewählten Baseline-Parametern mit und ohne Altersadjustierung .....	30
Tabelle 5: Regressionsanalysen von Vitamin D (pro 10 ng/ml Abfall) an ausgewählten Baseline-Parametern mit und ohne Altersadjustierung .....	31
Tabelle 6: Regressionsanalysen von NTproBNP (pro zweifachen Anstieg) an ausgewählten Baseline-Parametern mit und ohne Altersadjustierung .....	32
Tabelle 7: Regressionsanalysen von NTproBNP (pro zweifachen Anstieg) an ausgewählten Baseline-Parametern mit und ohne Altersadjustierung .....	33
Tabelle 8: Prognostischer Wert der Baseline-Parameter bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, Hospitalisierung und Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen ohne Adjustierung .....	34
Tabelle 9: Voraussagende Informationen der Baseline-Parameter bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, Hospitalisierung und Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen mit Altersadjustierung.....	35
Tabelle 10: Voraussagende Informationen der Baseline-Parameter bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, Hospitalisierung und Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen adjustiert gegeneinander.....	36
Tabelle 11: Voraussagende Informationen der Baseline-Parameter bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, Hospitalisierung und Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen adjustiert gegeneinander und an das Alter .....	38

# Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
6-MGT	6-Minuten-Gehtest
a´	spätdiastolische Mitralringgeschwindigkeit
A	spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit über der Mitral- klappe
ACE-Hemmer	Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmer
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AK	Antikoagulantien
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AP	alkalische Phosphatase
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
B	Regressionskoeffizient
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DD	diastolische Dysfunktion
DHF	diastolische Herzinsuffizienz
Diast-CHF	diastolische chronische Herzinsuffizienz
e´	frühdiastolische Mitralringgeschwindigkeit
E	frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit über der Mitral- klappe
ED	enddiastolisch
EF	Ejektionsfraktion (Auswurfraction)
EKG	Elektrokardiogramm
ES	endsystolisch
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HDL	High-Density-Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)

HF	Heart Failure (Herzinsuffizienz)
HFmrEF	Heart Failure with mid-range ejection fraction (Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter Ejektionsfraktion)
HFpEF	Heart Failure with preserved ejection fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrEF	Heart Failure with reduced ejection fraction (Herzinsuffizienz mit schwer reduzierter Ejektionsfraktion)
HLP	Hyperlipoproteinämie
HR	Hazard-Ratio
IV	interventrikulär
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
KI	Konfidenzintervall
KHK	koronare Herzkrankheit
KHNI	Kompetenznetz Herzinsuffizienz
LA	linker Vorhof
LAVI	linksarterialer Volumenindex
LDL	Low-Density-Lipoprotein (Lipoprotein geringer Dichte)
LV	linker Ventrikel
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVD(ED)	linksventrikulärer enddiastolischer Ventrikeldurchmesser
LVD(ES)	linksventrikulärer endsystolischer Ventrikeldurchmesser
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionfraktion
MD	Mitralisdoppler
mPCW	mittlerer pulmonalkapillärer Verschlussdruck
NT-proANP	N-terminales pro-atrialess natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
OPG	Osteoprotegerin
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PHQ-9	entspricht dem Depressionsmodul des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-D)
PHQ-D	Gesundheitsfragebogen für Patienten
PQ-Zeit	Abstand vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn der Q-Zacke
PTT	partielle Thromboplastinzeit

QRS-Dauer	entspricht der Kammererregung im EKG
QT-Zeit	Abstand vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RR	Riva Rocci (Blutdruck)
SD	systolische Dysfunktion
SF-36	Short Form (Kurzform)-Gesundheitsfragebogen
SHF	systolische Herzinsuffizienz
SOP	Standard Operating Procedure (standardisiertes Vorgehen)
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
VC	Vitalkapazität
VCO2	Kohlenstoffdioxidabgabe
Vp	Flow-propagation-time (Strömungsausbreitungszeit)
Z. n.	Zustand nach
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
$\tau$	Konstante der linksventrikulären Relaxation

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition der diastolischen Dysfunktion (DD)

Die diastolische Dysfunktion (DD) ist definiert als eine asymptotische oder symptomatische messbare Störung der Relaxation und Compliance des Myokards (Zile und Brutsaert 2002). Eine Diagnostik kann sowohl invasiv als auch nicht invasiv erfolgen.

Jedes der folgenden invasiv messbaren Kriterien ist pathognomonisch für das Vorliegen einer DD, sofern eine erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion besteht: Erhöhung der Konstante der linksventrikulären Relaxation ( $\tau$ )  $> 48$  ms, Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) auf  $> 16$  mmHg oder des mittleren pulmonalkapillären Verschlussdruckes (mPCW) auf  $> 12$  mmHg (Paulus et al. 2007).

Seit Jahren wird versucht, eine nicht invasive Methode für die Bestimmung einer DD in Form der Echokardiografie zu etablieren. Sie ist kostengünstiger, schonender und die Durchführung einer invasiven Diagnostik ist nicht immer bei jedem Patienten möglich. Die ersten Schemata zur nicht invasiven Diagnostik einer DD wurden durch Garcia et al. (1998) aufgestellt. Hierbei erfolgte eine Einteilung der DD anhand des E/A-Verhältnisses (Verhältnis der maximalen frühdiastolischen gegenüber der spät-diastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe) in verschiedene Schweregrade.

Neuere Konzepte beziehen zusätzlich einen Gewebedoppler für die Bestimmung des Verhältnisses von frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe (E) zur frühdiastolischen Mitralringgeschwindigkeit ( $e'$ ) für eine Diagnosebestimmung ein (Erbel et al. 2002; Bruch et al. 2007).

Ein weiterer Hinweis auf eine DD ist die Messung des natriuretischen Peptides (NTproBNP) in Verbindung mit konventionellen Doppleruntersuchungen, morphologischen Echo-kriterien sowie EKG- und Gewebedopplermessungen (Ponikowski et al. 2016; Dhungana et al. 2019; Litwin und Zile 2019).

Zusammenfassend hat sich noch kein endgültiges diagnostisches Verfahren durchgesetzt.

## **1.2 Definition der Herzinsuffizienz**

### **1.2.1 Allgemeine Definition der Herzinsuffizienz**

Unter dem Begriff Herzinsuffizienz werden alle Zustände des Herzens gefasst, bei denen es aufgrund der verminderten Pumpleistung des Herzens zu einem ungenügenden Herzzeitvolumen für die ausreichende Blutversorgung des Körpers kommt.

Hierbei wird zwischen akut und chronisch verlaufenden Formen unterschieden (MacIver et al. 2013). Eine spezifische Einteilung ist über die Betrachtung der Ejektionsfraktion (EF) möglich. Es wird unterschieden zwischen einer Herzinsuffizienz mit schwer verminderter linksventrikulärer EF (HFrEF), mittelgradig (mid-range) eingeschränkter EF (HFmrEF) und erhaltener EF (HFpEF) (Ponikowski et al. 2016).

Typisch einhergehende Symptome einer Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, Leistungsreduktion, Nykturie, Müdigkeit und zunehmende Flüssigkeitsretentionen (Poole-Wilson 1988; Naing et al. 2019). Weiterhin können vermehrt Arrhythmien auftreten, die mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sind (Kotecha et al. 2016).

Eine Unterteilung des klinischen Schweregrades ist mithilfe der NYHA-Klassifikation möglich. Anhand der Leitlinien der American Heart Association und des American College of Cardiology (AHA/ACC) wird die Herzinsuffizienz in vier Stadien eingeteilt (Hunt et al. 2005). Im Stadium A bestehen einzig Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Kommt es zusätzlich zu strukturellen Veränderungen am Herzmuskel, liegt ein Stadium B vor. Entwickelt der Patient eine klinische Symptomatik aufgrund der strukturellen Herzerkrankung, befindet er sich im Stadium C. Eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz wird zuletzt als Stadium D definiert.

### **1.2.2 Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltender linksventrikulärer Funktion (HFpEF)**

Eine Erstbeschreibung der HFpEF, früher diastolische Herzinsuffizienz (DHF), erfolgte 1985 durch Topol und Mitarbeiter. Die wesentliche Ursache der DD ist die linksventrikuläre Hypertrophie. Deren Ausprägung ist ein wichtiger Faktor im Übergang von der asymptomatischen DD zur symptomatischen HF (Melenovsky et al. 2007; de Simone et al. 2008;

Naing et al. 2019). Die Diagnose der HFpEF benötigt die Erfüllung von drei Kriterien (Paulus et al. 2007; Ponikowski et al. 2016). Diese Kriterien sind erstens das Vorhandensein von Zeichen oder Symptomen einer Herzinsuffizienz, zweitens eine normale oder leicht eingeschränkte linksventrikuläre EF ( $EF \geq 50\%$ ) und drittens eine relevante strukturelle Herzerkrankung (linksventrikuläre Hypertrophie und/oder linksarteriale Vergrößerung) oder eine diastolische Dysfunktion.

### **1.3 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie der HFpEF zeigt ein niedriges Herzzeitvolumen, das typischerweise dadurch verursacht wird, dass der Ventrikel eine dicke Wand und einen kleinen Hohlraum hat. Zusätzlich ist der linke Ventrikel sehr steif, entspannt sich in der frühen Diastole nur sehr langsam und hat damit einen erhöhten Widerstand gegen die Füllung in der späten Diastole (Prasad et al. 2010). Der Frank-Starling-Mechanismus, ein wichtiger physiologischer kurzfristiger automatischer Kompensationsmechanismus bei Druck- und Volumenschwankungen zur Steigerung der Herzleistung, ist bei Patienten mit HFpEF durch den dicken und steifen linken Ventrikel stark beeinträchtigt, da gerade zur Steigerung des positiven inotropen Effekts eine Dehnung des Herzmuskels notwendig ist (John et al. 2010; Dori et al. 2012). Dies alles führt zu einem erhöhten diastolischen Druck. Die Expression der natriuretischen Peptide wird dadurch auf ähnliche Weise aktiviert wie in der systolischen Herzinsuffizienz. Da die Patienten mit HFpEF unter Belastung ihr Herzzeitvolumen nicht durch eine Erhöhung des diastolischen Volumens vergrößern können, haben diese Patienten oft einen übertriebenen Anstieg des systolischen Blutdrucks unter Belastung (Vasan 2003; Klabunde 2015).

Letztendlich ist die genaue Pathophysiologie vielseitig und noch nicht eindeutig geklärt. Neuere Forschungsansätze gehen von einer proinflammatorischen Reaktion (verursacht durch eine oder mehrere Komorbiditäten) aus, die eine Kaskade in Gang setzt, die letztlich über eine verminderte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid und veränderter Enzymaktivitäten die Entstehung einer DD und HFpEF begünstigt (Tschöpe et al. 2018).

## **1.4 Epidemiologie, Ätiologie und Prognose der DD und HFpEF**

### **1.4.1 Epidemiologie**

Eine der ältesten und am längsten andauernden Studien zur Epidemiologie der Herzinsuffizienz ist die Framingham-Studie, die im Jahr 2002 veröffentlicht wurde und epidemiologische Daten von mehr als fünf Jahrzehnten enthält (Lloyd-Jones et al. 2002). Im Vergleich zu den heute möglichen echokardiografischen Methoden sind die in dieser Studie verwendeten diagnostischen Kriterien zwar veraltet, jedoch ermöglicht die lange Beobachtung derselben Patientenpopulation eindeutige Aussagen zur Altersentwicklung der Herzinsuffizienz, die sonst nur schwierig möglich wären. So stieg zum Beispiel die Inzidenz von 55- bis 64-jährigen Männern von 0,5 % pro Jahr im Jahr 1948 auf 2,8 % pro Jahr im Jahr 1988 bei den dann 85- bis 94-jährigen Männern. Die Inzidenz bei Frauen ist insgesamt niedriger, jedoch zeigten sich mit zunehmendem Alter ähnliche Trends (Lloyd-Jones et al. 2002). Das Lebenszeitrisiko liegt dagegen sowohl bei Männern als auch Frauen in allen Altersgruppen etwa bei 20 % (Hense 2004). Darin spiegelt sich die längere Lebenserwartung der Frauen wieder.

Auch bei der Prävalenz zeigt sich eine Altersabhängigkeit. So zeigen neuere Daten eine Prävalenz in der Gruppe der 45- bis 54-jährigen von 0,3 %, bei den 55- bis 64-jährigen war sie 0,8 %, 2,5 % bei den 65- bis 74-jährigen und schließlich 8,8 % bei Menschen im Alter über 74 Jahren (Farré et al. 2017).

Auffällig ist weiterhin, dass der Anteil an HF-Patienten, die an einer HFpEF erkrankten, in den letzten Jahren immer höher wurde. Während noch 1995 die überwiegende Anzahl von HF-Patienten eine SHF hatten (Vasan et al. 1995), macht diese Patientenpopulation inzwischen nur noch die Hälfte aller Patienten aus, wobei die andere Hälfte an einer HFpEF erkrankte (Owan et al. 2006; Dunlay et al. 2017). Bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie und Diabetes wurde in einer Studie von Pieske und Wachter (2008) eine Prävalenz von 72 % für die Entstehung einer diastolischen Dysfunktion festgestellt, was in Anbetracht der Tatsache, dass die Prävalenz dieser Risikofaktoren in Industriegesellschaften stetig steigt, besonders besorgniserregend ist. Dies unterstreicht auch das Lebenszeitrisiko, dass einer von neun Männern und eine von sechs Frauen in Abwesenheit eines Myokardinfarktes an einer Herzinsuffizienz erkranken, welches hauptsächlich auf eine Hypertonie zurückzuführen ist (Lloyd-Jones et al. 2002). Verglichen mit einer HFrEF sind Patienten mit

einer HFpEF älter, öfter Frauen, haben eine Krankheitsvorgeschichte mit arteriellem Hochdruck und Vorhofflimmern, und ihre Erkrankung ist weniger häufig ischämischer Genese (Owan et al. 2006; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) 2012; van Riet et al. 2014).

Nach Adjustierung an Alter und anderen Risikofaktoren ist das Langzeitrisiko an einer HFpEF zu erkranken für Männern sowie Frauen ziemlich ähnlich, wobei Frauen deutlich weniger an einer HFrEF erkranken (Chioncel et al. 2017; Dunlay et al. 2017).

#### **1.4.2 Ätiologie**

Wie die mit zunehmendem Alter steigende Inzidenz und Prävalenz vermuten lassen, spielen Alterungserscheinungen eine wichtige Rolle in der Ätiologie der DD und HFpEF (Rich 1997; Tresch 2000; Ahmed 2007; McDonald 2008). Zunehmende Versteifung der Muskulatur, Bluthochdruck und Klappendefekte, wie Aortenklappenstenose und Mitralklappeninsuffizienz, vergrößern den Widerstand, gegen den das Herz arbeiten muss. Dies führt auf Dauer zu einer linksventrikulären Hypertrophie. Funktionell zeigt sich erst eine DD und mit längerem Andauern eine HFpEF (Ahmed 2007). Weniger gut verstandene genetische Faktoren sowie Diabetes mellitus, Adipositas, metabolisches Syndrom und ein inaktiver Lebensstil stellen wichtige Risikofaktoren dar, die nur zum Teil durch einen verbesserten Lebensstil positiv beeinflusst oder gar ganz vermieden werden können (Katz 2004; Pieske und Wachter 2008; von Bibra und St John Sutton 2010; Lam 2015; Shan et al. 2016; Farré et al. 2017).

#### **1.4.3 Prognose**

HF hat einen signifikanten, negativen Einfluss auf die Mortalität, die Morbidität und die Lebensqualität der Patienten. Die Differenzierung in HFrEF, HFmrEF und HFpEF zeigt jedoch, dass zu dem Zeitpunkt in dem tatsächlich schon eine HFpEF und nicht nur eine DD besteht, die jährliche Mortalität der HFpEF (13,4 %) derjenigen der HFrEF (12,2 %) ähnlich war (Miyagishima et al. 2009). Symptome und Morbidität sind in dieser Patientenpopulation mit erhaltener Linksherzejektionsfraktion denen der Patienten mit HFrEF ähnlich (Vasan et

al. 1995; Zile 2003; Franklin und Aurigemma 2005; Aronow 2006; Miyagishima et al. 2009). Die DD hingegen, die noch keine klinischen Symptome zeigt, scheint dagegen keinen negativen Einfluss auf die Lebenserwartung der Patienten zu haben (Brady und Dwyer 2006).

## **1.5 Therapie der DD und HFpEF**

Trotz intensivster Bemühungen existiert praktisch keine klinische Studie, die einen Nutzen spezifischer Behandlungsmethoden für die HFpEF nachweist. Die HFpEF-Therapie ist daher weitgehend symptomatisch und bezieht sich auf die Behandlung von Komorbiditäten wie Bluthochdruck und Diabetes mellitus (Pieske und Wachter 2008; Tribouilloy et al. 2008). Entsprechend werden häufig Diuretika zur Behandlung von Ödemen, Betablocker, Calciumkanalblocker, Angiotensinrezeptorblocker und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) zur Bluthochdruckbehandlung verwendet (Iliceto 1997; Satpathy et al. 2006; Ponikowski et al. 2016; Ilieşiu und Hodorogea 2018). Eine Verbesserung der Prognose, wie es zahlreiche Studien für die HFrEF belegen, ließ sich bei Patienten mit HFpEF mit dieser typischen Herzinsuffizienzmedikation mehrfach nicht reproduzieren (Bavishi et al. 2015; Edelmann et al. 2016; Beltrami und Fumagalli 2019). Auch eine Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin erzielte keinen Benefit bei Patienten mit HFpEF (Komajda et al. 2017). Ein an die Belastungstoleranz des Patienten angepasstes Sportprogramm wirkte sich lediglich positiv auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität aus ohne dabei die Prognose zu verbessern (Edelmann et al. 2017).

Neuste Hoffnungen einer Behandlung mit dem Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) Sacubitril/Valsartan, der bei HFrEF eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse sowie Sterblichkeit zeigte, blieben bei HFpEF Patienten, wenn auch knapp, ohne Signifikanz (Khder et al. 2017; Solomon et al. 2019). Hierbei zeigte sich jedoch in präspezifizierten Subanalysen bei Frauen und Patienten mit nur leicht eingeschränkter LV-Funktion ein positiver Trend. Für eine erfolgreiche HFpEF-Therapie könnte daher eine viel individuellere und angepasstere medikamentöse Therapie für einzelne Subgruppen notwendig sein.

Eine für die Herzinsuffizienzbehandlung gänzlich neue Therapie mit SGLT2-Inhibitoren konnte bei Patienten mit HFrEF und einer Standard-Herzinsuffizienztherapie sowohl die kardiovaskulären Todesfälle als auch die Gesamtsterblichkeit signifikant reduzieren (McMurray et al. 2019). Hierbei unterschieden sich interessanterweise die Ergebnisse nicht zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Weitere Studien sind daher auch mit Patienten mit HFpEF geplant und werden hoffnungsvoll erwartet.

Positive inotrope Medikamente wie Digoxin und andere Digitalis-Derivate können, insbesondere bei älteren Menschen mit HFpEF, die diastolische Dysfunktion verstärken und die Mortalität erhöhen (Llàcer et al. 2019).

## **1.6 Zusammenhang zwischen Vitamin-D-, Parathormon- und Calciumspiegel und Pathophysiologie der DD bzw. HFpEF**

Das Parathormon ist ein wichtiger Regulator des Plasmacalciumspiegels. Es übt die Regulatorfunktion über seine Wirkung auf Knochen, Nieren und den Verdauungsapparat aus (Coetzee und Kruger 2004; Poole und Reeve 2005).

Das Skelett beinhaltet den größten Calciumvorrat des Körpers. Durch Osteoklastenaktivität, die Knochen abbaut, werden Calcium und Phosphat in das Plasma freigesetzt (Poole und Reeve 2005). Parathormon stimuliert die Aktivität der Osteoklasten auf indirekte Weise, indem es die Sezernierung von Osteoprotegerin (OPG) durch Osteoblasten inhibiert und gleichzeitig deren Sezernierung von Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) stimuliert. OPG ist ein kompetitiver Inhibitor von RANKL am RANK-Rezeptor, der sich auf den Osteoklasten befindet und nach RANKL-Bindung deren Aktivität erhöht (Poole und Reeve 2005).

In der Niere hat Parathormon verschiedene Effekte. Zunächst erhöht es die Wiederaufnahme von im Primärharn ausgeschiedenem Calcium in den distalen Tubuli und den Nierensammelkanälen. Da der Hauptanteil an resorbiertem Calcium jedoch in den proximalen Tubuli wieder aufgenommen wird, ist dieser Effekt des Parathormons auf den Plasmacalciumspiegel eher unbedeutend (Blaine et al. 2015). Wichtiger ist dagegen sein Einfluss auf die Phosphatreabsorption und auf den renalen Vitamin-D-Metabolismus. Die renale Reabsorption von Phosphat wird durch Parathormon inhibiert, was durch eine

vermehrte Phosphatsekretion zu niedrigeren Phosphatplasmaspiegeln führt. Da Calciumphosphat ein schwer lösliches Salz ist, erhöht sich mit einem geringeren Phosphatplasmaspiegel die ionisierte Calciumplasmakonzentration, was insgesamt zu erhöhter Calciumsekretion durch die Niere führen kann (Blaine et al. 2015). Parathormon stimuliert in der Niere die Konversion von 25-Hydroxy-Vitamin D (biologisch inaktiv) zu dessen aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxy-Vitamin (Calcitriol). Dieser wiederum stimuliert die intestinale Aufnahme von Calcium (Willvonseder 1983). Damit beeinflusst das Parathormon indirekt über seine Stimulierung der Calcitriolsynthese in der Niere die Calciumaufnahme aus der Nahrung.

Eine physiologische Antwort auf myokardiale Stressfaktoren, einschließlich des physiologischen Stresses, wie z. B. die Dehnung des Herzmuskels, führt zur Synthese zweier natriuretischer Peptide, des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) und des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) durch den Vorhof (ANP) und den Ventrikel (BNP). Ihre physiologischen Funktionen sind Vasodilatation, Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems sowie, wie ihr Name andeutet, Natriuresis (Willvonseder 1983). Bei Schäden am Herzmuskel, also nicht nur bei HFpEF, sondern auch schon bei DD, werden diese Hormone vermehrt hergestellt, wobei eine strikte Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln der Propeptide N-terminales pro-atriales natriuretisches Peptid (NT-proANP) und N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und der Schwere der HF besteht (Yoshimura et al. 2001). Durch seine diuretische Funktion können diese Peptidhormone den Calciumplasmaspiegel dauerhaft erniedrigen, was zu einer sekundären Hyperparathyreoidismus genannten physiologischen Erhöhung des Parathormonspiegels führt (Khouzam et al. 2006).

Vitamin D hemmt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und der natriuretischen Peptide. Tiermodelle zeigen, dass ein Vitamin-D-Mangel assoziiert ist mit myokardialer Hypertrophie und Fibrose sowie abweichender Herzkontraktilität und Relaxation (Pilz et al. 2008; Pilz et al. 2010). Paricalcitol, eine aktivierte Vitamin-D-Verbindung, verringerte in einem Rattenmodell von Bluthochdruck und Herzversagen die Myokardhypertrophie und Dysfunktion (Bodyak et al. 2007). Somit kann Vitamin D durch seine antihypertropischen und antihypertensiven Effekte vor einer myokardialen Dysfunktion schützen.

Neben der hier beschriebenen Funktionen hat Vitamin D weitere zahlreiche andere physiologische Funktionen (Bikle 2014).

## **1.7 Vitamin-D-Mangel und die Prognose von Patienten mit einer DD oder HFpEF**

Bereits vor fast 15 Jahren zeigten einige Publikationen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz häufiger als altersgleiche, gesunde Probanden an Vitamin-D-Mangel leiden, und spekulierten darüber, dass es sich dabei um einen Zusatzfaktor in der Pathogenese der Herzinsuffizienz handeln könnte (Schleithoff et al. 2003; Zittermann et al. 2003). Zahlreiche neuere Studien bestätigen diese Korrelation zwischen Serum-Vitamin D und Herzinsuffizienz und wiesen eine schlechtere Prognose für Patienten mit niedrigeren Vitamin-D-Spiegeln nach (Ameri et al. 2010; Fall et al. 2012; Akin et al. 2014; Pandit et al. 2014). Es existieren jedoch auch Studien, die keine signifikante Korrelation des Vitamin-D-Status mit Herzinsuffizienz nachweisen konnten (Pilz et al. 2010; Wannamethee et al. 2014; Kubiak et al. 2017). Möglicherweise ist diese Diskrepanz auf Unterschiede in der Patientenpopulation, niedrige Probandenzahlen und/oder einen relativ kleinen Effekt zurückzuführen. Mehrere Studien konnten positive Effekte von Vitamin-D-Supplementierung auf Herzpatienten zeigen, indem sich positive Auswirkungen auf die LV-Funktion mit Abschwächung des begleitenden sekundären Hyperparathyreoidismus und oxidativem Stress darstellten (Zia et al. 2011; Dalbeni et al. 2014; Witte et al. 2016).

## **1.8 Fragestellung**

Zahlreiche Studien bewiesen bereits den Zusammenhang eines Vitamin-D-Mangels mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit einer HF bzw. einer HFREF. Daten zu erkrankten HFpEF-Patienten fehlen bislang.

Diese Arbeit befasst sich im Folgenden insbesondere mit der Fragestellung, ob bei Patienten mit einer asymptomatischen DD oder HFpEF eine Korrelation zwischen unzureichendem Vitamin-D-Status und schlechter Prognose nachzuweisen ist. Besonderen Wert wird hierbei

auf die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR), Hospitalisierungen und Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen gelegt.

Weitere Zielsetzungen waren Zusammenhänge zwischen dem Vitamin-D-Status und echokardiographischen Messungen der LV-Morphologie und -Funktion, kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten zu untersuchen sowie den diagnostischen und prognostischen Wert von Vitamin D im Vergleich zu dem allgemein anerkannten Prognose-Parameter NT-proBNP darzustellen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

#### **2.1.1 Allgemeine Kriterien und Zielsetzungen**

Das hier untersuchte Kollektiv setzt sich aus Patienten der Studie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ (Diast-CHF) an der Universitätsmedizin Göttingen zusammen. Diese Studie wird im Rahmen des Teilprojektes 7 (TP7) Diastolische Dysfunktion des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI) ausgeführt. Hierbei handelt es sich um einen Zusammenschluss mehrerer Referenzzentren und Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen wissenschaftlichen Schwerpunkten im Rahmen des Syndroms Herzinsuffizienz, die diesbezüglich miteinander in Kooperation stehen. Als Studienzentren nahmen neben Göttingen Lübeck, Würzburg und Berlin an diesem Forschungsprojekt teil. Spezielle Infrastrukturobjekte für die Koordination, die Studienzentrale und eine Biomaterialdatenbank sind zusätzlich geschaffen worden.

Als Studiendesign wurde eine prospektive, multizentrische, beobachtende Kohortenstudie im Quer- und Längsschnitt gewählt. Die primären Zielsetzungen waren eine Abschätzung zur Prävalenz einer asymptomatischen diastolischen Dysfunktion in einem Risikokollektiv (Gruppe A) bzw. einer HFpEF in einem Patientenkollektiv mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz (Gruppe B) zu treffen, Aussagen über den Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von klinischen und psychosozialen Variablen (z. B. Grad der Dysfunktion, Geschlecht, Depressivität etc.) über einem, zwei und fünf Jahre zu machen und den Krankheitsverlauf von Patienten mit einer isolierten HFpEF im Vergleich zu Patienten mit einer HFrEF oder gegenüber Patienten mit einer nicht kardialen Ursache für die

Symptomatik über einem, zwei und fünf Jahre zu beschreiben. Auch viele weitere Zielsetzungen, wie z. B. der Einfluss des Schweregrades der diastolischen Funktionsstörung auf den klinischen Verlauf oder inwiefern sich eine DD auf die Lebensqualität des Patienten auswirkt, wurden untersucht.

### **2.1.2 Rekrutierung der Patienten**

Die Rekrutierungszeit erstreckte sich vom 05.07.2004 bis zum 22.12.2006. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte überwiegend mittels Sichtung von echokardiografischen Vorbefunden seitens der kardiologischen Studienambulanz der Universitätsmedizin Göttingen sowie einer diagnostizierten HFpEF in vorangegangenen Arztbriefen. Aber auch Hausärzte, Ärzte in Rehabilitationszentren, Selbsthilfegruppen und niedergelassene Kardiologen wurden in die Patientenrekrutierung integriert und mit Informationsmaterial über die Studie versorgt.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen lag zu Rekrutierungsbeginn vor. Alle Patienten gaben nach einer ausführlichen Aufklärung durch einen Arzt ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

Die Daten der Patienten wurden anonymisiert und vertraulich behandelt. Den Patienten war es jederzeit gestattet, die Studie abzubrechen. In diesem Fall wurden der genaue Abbruchgrund und der Abbruchzeitpunkt dokumentiert.

### **2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Als Studienteilnehmer kamen Männer und Frauen im Alter zwischen 50 und 85 Jahren in Betracht. Das wesentlichste Kriterium zur Studienaufnahme war, dass ein Risikofaktor für eine diastolische Funktionsstörung vorlag oder bereits die Diagnose Herzinsuffizienz bestand. Als Risikofaktoren galten eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, ein Schlafapnoesyndrom sowie Zeichen einer Arteriosklerose. Letzteres wurde als Vorliegen einer symptomatischen peripheren Verschlusskrankheit (pAVK), einer angiografisch nachgewiesenen koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer Carotisstenose definiert. Auch ein

vorangegangener Myokardinfarkt und ein Apoplex in der Krankheitsgeschichte wurden als Zeichen einer Arteriosklerose gewertet.

Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren eine mangelnde Kooperationsbereitschaft (Compliance), Erkrankungen, welche die Einwilligungsfähigkeit einschränken, eine unzureichende Kommunikationsfähigkeit (schlechte Deutschkenntnisse, Aphasien) und geografische Gründe, die eine Studienteilnahme unmöglich machten.

## **2.2 Untersuchungen**

Jede der im Folgenden aufgeführten Untersuchungen wurde anhand der dem Kompetenznetz Herzinsuffizienz zugehörigen Standard Operating Procedure (SOP) ausgeführt. Somit war für jedes Untersuchungsverfahren eine SOP im Vorhinein festgelegt worden. So konnte gewährleistet werden, dass diese standardisierten Untersuchungen durch alle Mitarbeiter unter gleichen Bedingungen durchgeführt wurden. In die Handling Guidelines der Diast-CHF-Studie wurden die SOPs ebenfalls aufgenommen und waren dort jederzeit für jeden Mitarbeiter einsehbar.

### **2.2.1 Patientenanamnese**

Von jedem Patienten wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, die sowohl die aktuelle Symptomatik als auch die Krankheitsgeschichte umfasste. Auch eine Sozial- sowie eine Familienanamnese wurden erhoben und die aktuelle Lebensqualität der Patienten wurde in einem separaten, standardisierten Fragebogen erfasst. Letzteren konnte der Patient ganz in Ruhe im Anschluss aller Untersuchungen beantworten. Den Fragebogen sollten sie nach bestem Wissen und Gewissen ausfüllen, was ca. 20 Minuten in Anspruch nahm. Eine Auskunft über die Lebensqualität war jedoch nicht Voraussetzung für eine Studienteilnahme.

Der Patient wurde gebeten, in Bezug auf die aktuelle Symptomatik und mögliche Zeichen einer Herzinsuffizienz über Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, nächtlichem Husten, Müdigkeit, Leistungsschwäche und Nykturie

Auskunft zu geben. Weiterhin wurde er nach der Anzahl der Besuche beim Hausarzt, beim Kardiologen, Krankenhaus- oder Reha-Aufenthalten in den letzten zwölf Monaten aufgrund einer bestehenden Herzinsuffizienz gefragt. Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes, Hyperlipidämie, ein bekannter Hypertonus, Raucher- und Alkoholanamnese, Hyperurikämie, Schlafapnoesyndrom und ein familiärer Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr wurden erfasst.

Bezüglich der Krankheitsgeschichte wurde nach den bisher durchgeführten kardiovaskulären Interventionen gefragt, wie z. B. eine koronare Revaskularisation mithilfe einer Stentversorgung oder Bypassoperation oder die Resektion eines Aortenaneurysmas. Auch nach einem Schrittmacher, Herzklappenoperationen, Herztransplantationen, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathien oder stattgefundenen Reanimationsmaßnahmen wurde der Patient befragt. Zudem wurden die Patienten gebeten, über die Nebendiagnosen, die im Folgenden genannt werden, ausführlich Auskunft zu geben: eine pAVK, cerebrovaskuläre Erkrankungen wie eine transitorische ischämische Attacke oder ein apoplektischer Insult, Synkopen, pulmonale Hypertonie, Depression, HIV-Infektion, chronische Hepatitis B oder C, Leberzirrhose und maligne Erkrankungen.

Bei Frauen wurde zusätzlich eine gynäkologische Anamnese erhoben. Sie wurden zum Eintritt der Menopause, zur Anzahl der Schwangerschaften und Lebendgeburten, zu bisherigen gynäkologischen Operationen sowie zu Zyklusunregelmäßigkeiten befragt. Abschließend wurden die Patienten nach der aktuellen Medikation gefragt, die mit Wirkstoffnamen und der Dosis in mg pro Tag dokumentiert wurden.

### **2.2.2 Klinische Untersuchungen**

Die klinische Untersuchung beinhaltete eine Messung der Körpergröße, des Blutdrucks, des Taillen- und Hüftumfangs, des Gewichts und der Herzfrequenz. Der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden hierbei nach 5-minütiger Ruhephase im Sitzen am rechten Arm gemessen.

Im Weiteren wurde der Patient auf das Vorliegen von peripheren Ödemen, einer Halsvenenstauung, pathologischen Herztönen, Aszites, pulmonalen Rasselgeräuschen und einem hepatojugulären Reflux untersucht. Lagen dem Untersucher aktuelle Röntgen-

Thorax-Befunde vor, so wurden diese auf Zeichen einer Herzinsuffizienz wie einer Lungenstauung, einem Lungenödem, Pleuraerguss oder einer Kardiomegalie untersucht.

Anschließend erfolgte eine Beurteilung seitens des Untersuchers über ein etwaiges Vorliegen einer symptomatischen Herzinsuffizienz anhand der Major- und Minor-Kriterien der Framingham-Definition (Ho et al. 1993) unter Berücksichtigung aller zuvor in Anamnese und klinischer Untersuchung erfassten Werte. Für die Diagnose Herzinsuffizienz mussten mindestens ein Major- oder zwei Minor-Kriterien bei dem Patienten vorliegen. Für den Fall, dass nach diesen genannten Kriterien eine Herzinsuffizienz vorlag, wurde der Patient abschließend nach den Kriterien der New York Health Association in NYHA-Stadien eingeteilt. Die zur Beurteilung der Stadien herangezogenen Symptome beinhalten unter anderem Dyspnoe, allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Nykturie sowie anginöse Beschwerden. Ein besonderer Wert wurde allerdings auf das subjektive Empfinden bezüglich der Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit des Patienten gelegt.

### **2.2.3 Basislaboruntersuchungen**

Neben den speziellen Laboruntersuchungen (s. u.) wurde von jedem Patienten ein Basislabor bestimmt. Dieses beinhaltete unter anderem das Hämoglobin, den Hämatokrit, die Leukozyten- und Thrombozytenanzahl sowie die Gerinnungsparameter PTT und Quick. Weiterhin wurden die Leberwerte Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), die alkalische Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT) sowie die Nierenwerte Serumkreatinin, Harnsäure, Natrium und Kalium erfasst. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde nach der vereinfachten Formel der MDRD-Studie von Levey (1999) berechnet:  $GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Serum-Kreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$  [x 0,742 nur bei Frauen] [x 1,212 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe]. Weiterhin wurden die gesamte Kreatinkinase (CK) sowie dessen Isoenzym die Kreatinkinase Muscle-Brain (CK-MB), das basale Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH) und das C-reaktive Protein (CRP) ausgewertet.

Auch die Stoffwechselfparameter Gesamtcholesterin, unterteilt in LDL, HDL, Cholesterin und Triglyceride, und das Glykohämoglobin (HbA1c) wurden bei den Basislaboruntersuchungen mitbestimmt.

#### **2.2.4 Elektrokardiogramm**

Für jeden Patienten wurde über bipolare Extremitätenableitungen nach Einthoven ein Elektrokardiogramm (EKG) angefertigt. Die Elektroden wurden beidseits proximal der Handgelenke und oberhalb des linken Knöchels angelegt. Zusätzlich erfolgten unipolare Extremitätsableitungen nach Wilson und Goldberger, wobei die drei Ableitungen aVR, aVL und aVF nach Goldberger genau als Mitte zwischen den Einthoven-Ableitungen definiert sind.

Die präkordialen Ableitungen nach Wilson erfolgten an genau definierten Ableitungsstellen, die nach der American-Heart-Association-Nomenklatur als V1-V6 bezeichnet wurden. Die Geschwindigkeit zur Erfassung der Herzströme wurde auf 50 mm/sec festgelegt.

Die Auswertung beinhaltete die Herzfrequenz, den Rhythmus, die PQ-, QRS- sowie QT-Zeiten. Zudem wurde das EKG auf Blockbilder, wie z. B. einen Rechtsschenkelblock, hin untersucht. Auch ein kompletter R-Verlust, pathologische Q-Zacken sowie diskordante T-Negativierungen wurden dokumentiert und sowohl der Sokolow- als auch der Lewis-Index beurteilt.

#### **2.2.5 6-Minuten-Gehtest**

Bei dem 6-Minuten-Gehtest (6-MGT) handelt es sich um einen submaximalen Belastungstest, der ein Abschätzen der Leistungsfähigkeit und eine Prognose für herzinsuffiziente Patienten ermöglicht (Guyatt et al. 1985). Zudem eignet er sich gut zur Einschätzung der Morbidität und der Mortalität eines Patienten (Bittner et al. 1993) und ist bei Standardisierung ein leicht reproduzierbarer Test (Demers et al. 2001).

Zu Beginn wurden alle Patienten über den Ablauf und das Ziel der Untersuchung informiert. Zudem wurden am Anfang und am Ende die Herzfrequenz und der Blutdruck der Teilnehmer bestimmt. Während dieser Untersuchung sollten die Teilnehmer festes Schuhwerk tragen und auf ein Anheben der Füße achten, um möglichen Verletzungen durch Stürze vorzubeugen.

Die Patienten wurden dazu aufgefordert, durch zügiges Gehen entlang eines 100 Meter langen ebenerdigen Flures, innerhalb von sechs Minuten die für sie größtmögliche Strecke zurückzulegen, ohne dabei ins Laufen oder Joggen zu geraten. Ein Fuß des Patienten sollte stets den Boden berühren und der Versuchsleiter durfte, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen, nicht neben dem Probanden gehen, sondern sich mittig neben der Teststrecke positionieren und nach drei sowie nach fünf Minuten die verbleibende Zeit dem Teilnehmer ansagen. Weiterhin sollten die Patienten verbal mit Sätzen wie „das machen Sie gut so“ und „immer weiter so, gleich haben Sie es geschafft“, ermutigt werden. Den Patienten war es gestattet, notfalls eine Pause einzulegen, sich gegebenenfalls auch auf einem Stuhl zu setzen oder, wenn sie sich nicht mehr in der Lage sahen den Test fortzusetzen, die Untersuchung abzubrechen. Bei einer Pause wurde die Zeit nicht angehalten. Auch wurden die Patienten während ihrer Pause dazu ermutigt, den Test fortzusetzen, sobald sie sich physisch wieder imstande dazu fühlten. Bei vorzeitigem Abbrechen wurden der genaue Abbruchgrund (z. B. Dyspnoe, Angina pectoris, allgemeine Erschöpfung etc.), der Zeitpunkt des Abbruches und die bis dahin zurückgelegte Gehstrecke dokumentiert.

#### **2.2.6 Echokardiografie**

Die Grundlagen für die echokardiografische Untersuchungen waren die Echokardiografie-Richtlinien für den harmonisierten Datensatz des KNHI (Version vom 21.11.2003). Von jedem Patienten wurde ein transthorakales, zweidimensionales Echo durchgeführt. Die Untersuchung fand in linksseitiger Lage des Patienten statt und dessen Herzaufnahmen wurden mittels eines Videobandes fortlaufend gespeichert. Alternativ war es erlaubt, mithilfe einer „Optical Disk“ von jeder Herzeinstellung zwei EKG-Zyklen aufzuzeichnen. Weiterhin wurde von jeder Einstellung, die Messwerte enthält, ein aussagekräftiger Ausdruck angefertigt, der ebenso wie die Videobänder archiviert wurde.

Eine HFrEF wurde planimetrisch nach Simpson anhand der LVEF und/oder abnormaler Wandbewegungen zwei benachbarter Segmente festgestellt. Eine bestehende DD oder HFpEF wurde anhand der nachstehenden Kriterien geprüft und in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt:

Das normale Füllungsmuster (Schweregrad 0) ist gekennzeichnet durch einen normalen linksventrikulären Einstrom und Pulmonalvenenfluss. Diesbezüglich wurde festgesetzt, dass das Verhältnis von maximaler frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit gegenüber der Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe ( $E/A$ )  $\geq 1$  ist. Zudem mussten alle der drei folgenden Kriterien erfüllt sein: Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler ( $E/e'$ )  $< 10$ , Verhältnis des maximalen systolischen Flusses zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss ( $S/D$ )  $\geq 1$  und das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalva-Manövers ( $E/A_{\text{Valsalva}}$ )  $\geq 1$ .

Der Schweregrad I, die verzögerte Relaxation, ist mit  $E/A < 1$  definiert. Dementsprechend überwiegt die Einstromflussgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit.

Der Schweregrad II, die pseudonormale Füllung, ist mit einem  $E/A$ -Verhältnis von  $\geq 1$  und  $< 2$  definiert. Zudem muss eines der drei folgenden Kriterien erfüllt sein: Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler ( $E/e'$ )  $\geq 10$ , Verhältnis des maximalen systolischen Flusses zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss ( $S/D$ )  $< 1$  und das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe während des Valsalva-Manövers ( $E/A_{\text{Valsalva}}$ )  $< 1$ .

Die Schweregrade III und IV beschreiben ein restriktives Füllungsmuster. Sie sind definiert mit  $E/A \geq 2$  sowie durch eines der zwei folgenden Kriterien: Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler ( $E/e'$ )  $\geq 10$  und Verhältnis des maximalen systolischen Flusses zum maximalen diastolischen pulmonalvenösen Fluss ( $S/D$ )  $< 1$ . Mithilfe des Valsalva-Manövers wird zwischen dem Schweregrad III und IV entschieden. Wenn  $E/A_{\text{Valsalva}} < 1$  ist, handelt es sich um ein reversibles restriktives Füllungsmuster (Grad III). Ein irreversibles Füllungsmuster (Grad IV) liegt vor, wenn  $E/A_{\text{Valsalva}} \geq 1$  ist.

Das Valsalva-Manöver gehört zu den vagalen Manövern, um den Parasympathikotonus zu erhöhen. Dabei wird der Patient gebeten, nach tiefer Inspiration mithilfe der Bauchpresse,

die Luft gegen den geschlossenen Mund und die Nase (geschlossene Glottis) zu pressen. Dadurch wird der intrathorakale und intraabdominale Druck erhöht, was einen verminderten venösen Rückfluss zum Herzen zur Folge hat, womit das Schlagvolumen reduziert wird.

### **2.2.7 Follow-up-Untersuchungen**

Die Patienten wurden zu Verlaufsuntersuchungen nach einem, zwei und fünf Jahren erneut in der kardiologischen Studienambulanz gesichtet. Dabei wurden alle der oben genannten Untersuchungen wiederholt und bei unerwünschten Ereignissen, wie zum Beispiel neue oder sich verschlechternde Symptome, Erkrankungen oder Hospitalisationen schriftliche Befunde beim Hausarzt erfragt. Ein besonderer Wert wurde auf den Vergleich des 5-Jahres-Follow-ups gegenüber den Basisuntersuchungen gelegt. Folgende Fragestellungen standen diesbezüglich im Vordergrund: Wie hoch ist die Mortalität bzw. Morbidität in den jeweiligen Kohorten? Was ist im Todesfall die Todesursache? Wie hoch und wie lange waren die Hospitalisierungsraten der Patienten aufgrund der Herzinsuffizienz innerhalb der letzten fünf Jahre? Inwiefern hat sich das Krankheitsbild gebessert oder verschlechtert?

Sollte ein Patient trotz Einbestellung nicht mehr zu den Studienterminen erscheinen, wurde dieser telefonisch oder schriftlich versucht zu kontaktieren. Bei einer Ablehnung zur Fortführung der Studie sollten möglichst viele Informationen gegenüber den Basisuntersuchungen telefonisch gesammelt werden, bevor die Gründe zum Studienabbruch genau erfasst wurden.

## **2.3 Spezielle Labordiagnostik (Bestimmung des Vitamin-D-Serum-Spiegels und des NT-proBNPs)**

25-Hydroxy-Vitamin-D wurde direkt aus dem Serum mittels eines automatisierten, kompetitiven Chemolumineszenz-Assay (DiaSorin Corporation, Stillwater, MN, USA) bestimmt. Dieser Assay verwendet einen 25-Hydroxy-Vitamin-D spezifischen Antikörper, der als feste Phase an magnetische Partikel gebunden ist. Im Assay vorhandenes chemolumineszent markiertes 25-Hydroxy-Vitamin D wird durch im Serum vorhandenes

25-Hydroxy-Vitamin D kompetitiv von der festen Phase verdrängt, wodurch sich die Serum-25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration messen lässt (Hollis und Horst 2007).

Zusätzlich wurde das NT-proBNP mit einem kommerziell erhältlichen Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) auf einem Elecsys-Analysegerät (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) gemessen. Hierbei wird durch einen markierten monoklonalen NT-proBNP-spezifischen Antikörperkomplex nach Bindung an die Festphase, magnetischer Fixierung an die Elektrode und Entfernung von ungebundenen Substanzen, durch Anlegen einer Spannung eine Chemilumineszenz-Emission induziert, die anschließend mit einem Photomultiplier gemessen werden kann.

## **2.4 Statistik**

Da es keinen krankheitsspezifischen Konsens bezüglich des unteren Vitamin-D-Grenzwertes gibt, wurde für die statistische Auswertung des nachfolgenden Ergebnisteiles das Patientenkollektiv anhand des Vitamin-D-Spiegels, berechnet nach den 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen der gesamten Studienpopulation, bei Studienbeginn in Terzile aufgeteilt und dabei wurden zwei Gruppen gebildet. Gruppe A umfasste jene Patienten, die einen Vitamin-D-Spiegel kleiner gleich 10,9 ng/ml aufzeigten. In Gruppe B wurden die beiden Terzile des Kollektivs zusammengefasst, die einen Wert von über 10,9 ng/ml aufwiesen. Diese Gruppeneinteilung wird während des gesamten Ergebnisteiles beibehalten und bewusst so gewählt, da frühere Studien schädliche Effekte eines Vitamin-D-Mangels nur offensichtlich werden ließen bei stark unterdrückten 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen.

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert mit Standardabweichungen oder als Median mit Quartilsabständen dargestellt. Kategorische Variablen wurden als Prozentsatz oder Beobachtungen angegeben.

Metrische Variablen wurden mit einer einfaktoriellen ANOVA und ordinal skalierte Variablen mit dem Kendall-Rangkorrelationskoeffizienten  $\tau$ -B berechnet. Nominale skalierte Variablen wurden durch einen  $X^2$ -Test verifiziert und die Indexvariablen wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.

Um die Zusammenhänge der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen mit ausgewählten demographischen, klinischen und biochemischen Variablen weiter aufzuklären, führten wir logistische Regressionsanalysen durch.

Zudem wurden multifaktorielle Risikoberechnungen mittels dem COX-proportional-Hazard-Model durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Hazard-Ratio (HR) und mit 95 % Konfidenzintervall angegeben. Der Log-Rank-Test wurde verwendet, um mögliche Überlebensunterschiede zwischen der Patientenpopulation mit niedrigem Vitamin-D-Spiegel und dem Rest zu berechnen. P-Werte von  $p < 0.05$  wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Die statistischen Analysen wurden von dem Zentrum für klinische Studien in Leipzig mit dem Programm SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt.

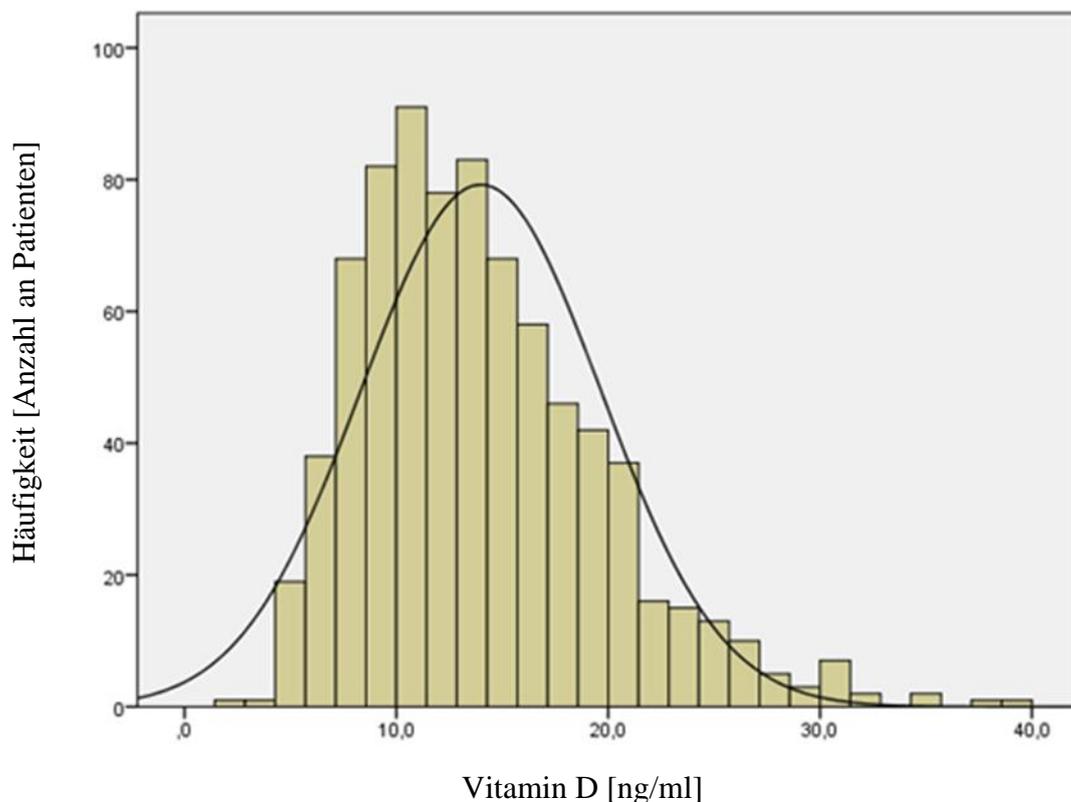
## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

#### 3.1.1 Grundlegende Patientendaten

In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs aufgeführt. Insgesamt setzt sich das Kollektiv aus 787 Patienten zusammen. In der DIAST-CHF wurden allerdings insgesamt 1937 Patienten eingeschlossen. Aufgrund der retrospektiven Bestimmung des Vitamin D (ca. sieben Jahre nach Rekrutierungsende) waren bei 1150 Patienten nicht mehr genügend Material zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung vorhanden.

Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die generelle Vitamin-D-Verteilung im von uns untersuchten Patientenkollektiv. Der Median lag bei 13,1 ng/ml.



**Abbildung 1: Verteilung des Vitamin-D-Spiegels in der untersuchten Kohorte**

Tabelle 1 zeigt die grundlegenden Patientencharakteristika, nachdem die Patienten in niedriger Vitamin-D-Spiegel (Serumspiegel  $\leq 10,9$  ng/ml, unteres Terzil des Patientenkollektivs) und höherer Vitamin-D-Spiegel (Serumspiegel  $> 10,9$  ng/ml, oberen zwei Terzile) aufgeteilt wurden. Dazu gehören demografische Angaben, bekannte Komorbiditäten oder Risikofaktoren, derzeitige Medikation der Patienten sowie eine Abschätzung ihrer submaximalen Leistungsfähigkeit anhand des 6-MGT.

Von den insgesamt 787 Patienten, die in dieser Studie ausgewertet wurden, traten bei 263 (33,4 %) ein schwerer Vitamin-D-Mangel mit einem Serumspiegel von  $\leq 10,9$  ng/ml auf. Es gab dabei keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede: Bei den Frauen war dieser Anteil 32,2 % (118 von 367) und bei den Männern 34,6 % (145 von 419). Verschiedene Risikofaktoren und Komorbiditäten zeigten keine statistisch signifikante Über- oder Unterrepräsentierung in der Gruppe der Vitamin-D-niedrigen Patienten. Dazu gehörten KHK, Z. n. Myokardinfarkt, ACVB, HLP, Diabetes mellitus, cerebrovaskuläre Erkrankungen, PAVK und Depressionen. Nichtraucher zeigten mit 29,7 % statistisch signifikant weniger häufig einen sehr niedrigen Vitamin-D-Spiegel als die Gesamtpopulation. Ehemalige Raucher waren dagegen in der Vitamin-D-Mangelgruppe mit sieben (30,5 %) überrepräsentiert. Raucher zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in ihrem Vitamin-D-Status im Vergleich zur Gesamtpopulation. 47,1 % (32 der 68) Patienten, die eine COPD hatten, waren im unteren Terzil der Vitamin-D-Serumwerte. Mit einem p-Wert von  $p = 0,015$  war diese Erhöhung des Anteils an Vitamin-D-defizienten Patienten im Vergleich zur Gesamtpopulation statistisch signifikant. Dies galt auch für Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen 52,9 % (18 von 34) einen Serum-Vitamin-D-Spiegel von  $\leq 10,9$  ng/ml aufwiesen.

Eine Untersuchung des Vitamin-D-Status von Patienten, die HF-Symptome angaben, ergab kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eines Vitamin-D-Spiegels von  $\leq 10,9$  ng/ml für folgende HF-Symptome: Nykturie, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und Hospitalisierungen in den letzten zwölf Monaten. 80 der 175 Patienten (45,7 %), die Ödeme hatten, 23 der 48 Patienten mit nächtlichem Husten (47,9 %), 88 der 198 Patienten mit Müdigkeit oder Leistungsschwäche (44,4 %) und 54 der 119 Patienten mit HFpEF (45,4 %) hatten Vitamin-D-Spiegel von  $\leq 10,9$  ng/ml. Damit waren sehr niedrige Vitamin-D-Serumkonzentrationen bei Patienten mit diesen HF-Symptomen statistisch signifikant häufiger als in der Gesamtpopulation.

Während sich keine Korrelation zwischen Vitamin-D-Mangel und der Einnahme von Lipidsenkern, Acetylsalicylsäure (ASS) und Thrombozytenaggregationshemmern (TAH), Ca-Antagonisten, Allopurinol und Betablockern zeigte, wurde bei Patienten, die ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten, Diuretika, Vitamin-K-Antagonisten und andere Antikoagulantien oder Antidepressiva einnahmen, signifikant häufiger ein Vitamin-D-Serumwert von  $\leq 10,9$  ng/ml gemessen als in der Gesamtpopulation.

Bei Patienten mit submaximaler Leistungsfähigkeit, die schlechtere Resultate beim 6-MGT zeigten oder einen vorzeitigen Abbruch des Gehtests bevorzugten, traten statistisch signifikant häufiger sehr niedrige Vitamin-D-Serumkonzentrationen auf.

**Tabelle 1: Grundlegende Patientencharakteristika in Abhängigkeit von den Vitamin-D-Spiegeln**

		Vitamin D [ng/ml] (Median Split)			
		Total	<= 10.9	> 10.9	
			(A)	(B)	
		N (%)	N (%)	N (%)	p-Werte
<u>Demografie</u>	<b>Gesamt</b>	<b>787 (100)</b>	<b>263 (100)</b>	<b>524 (100)</b>	
	davon weiblich	367 (46,6)	118 (44,9)	249 (47,5)	0.500
<u>Komorbiditäten</u>	KHK	187 (23,8)	65 (24,7)	122 (23,3)	0.660
<u>&amp;</u>	Z. n. Myokardinfarkt	79 (10)	25 (9,5)	54 (10,3)	0.800
<u>Risikofaktoren</u>	ACVB	45 (5,7)	15 (5,7)	30 (5,7)	1.000
	Hypertonie	710 (90,2)	234 (89,0)	476 (90,8)	0.370
	Hyperlipoproteinämie	374 (47,5)	122 (46,4)	252 (48,1)	0.710
	Diabetes mellitus	220 (28)	81 (30,8)	139 (26,5)	0.240
	Nichtraucher	377 (47,9)	112 (42,6)	265 (50,6)	<b>0.041</b>
	ehemaliger Raucher	328 (41,7)	123 (46,8)	205 (39,1)	<b>0.046</b>
	Raucher	81 (10,3)	28 (10,6)	53 (10,1)	0.800
	Cerebrovaskuläre Erkrankungen	60 (7,6)	23 (8,7)	37 (7,1)	0.400
	PAVK	49 (6,2)	15 (5,7)	34 (6,5)	0.760
	COPD	68 (8,6)	32 (12,2)	36 (6,9)	<b>0.015</b>
	Vorhofflimmern	34 (4,3)	18 (6,8)	16 (3,1)	<b>0.024</b>
	Depression	79 (10,0)	25 (9,5)	54 (10,3)	0.800
<u>Symptome der Herzinsuffizienz</u>	Ödeme	175 (22,2)	80 (30,4)	95 (18,1)	< <b>0.001</b>
	Nykturie	475 (60,4)	165 (62,7)	310 (59,2)	0.350
	paroxysmale nächtliche Dyspnoe	32 (4,1)	11 (4,2)	21 (4,0)	1.000
	nächtlicher Husten	48 (6,1)	23 (8,7)	25 (4,8)	<b>0.039</b>
	Müdigkeit/ Leistungsschwäche	198 (25,2)	88 (33,5)	110 (21,0)	< <b>0.001</b>
	HFpEF nach dem Paulus-Schema	119 (15,1)	54 (20,5)	65 (12,4)	<b>0.003</b>
	Hospitalisierungen in den letzten 12 Monaten	21 (2,7)	9 (3,4)	12 (2,3)	0.356
<u>Medikamente</u>	ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten	522 (66,3)	195 (74,1)	327 (62,4)	<b>0.001</b>
	Betablocker	400 (50,8)	128 (48,7)	272 (51,9)	0.450
	Diuretikum	431 (54,8)	168 (63,9)	263 (50,2)	< <b>0.001</b>
	Ca-Antagonisten	177 (22,5)	67 (25,5)	110 (21,0)	0.150
	ASS und TAH	308 (39,1)	101 (38,4)	207 (39,5)	0.820
	Vit.-K-Antagonisten und andere AK	76 (9,7)	40 (15,2)	36 (6,9)	< <b>0.001</b>

		Vitamin D [ng/ml] (Median Split)			
		Total	<= 10,9	>10,9	
			(A)	(B)	
		N (%)	N (%)	N (%)	<b>p-Werte</b>
	Lipidsenker	266 (33,8)	89 (33,8)	177 (33,8)	1.000
	Allopurinol	100 (12,7)	37 (14,1)	63 (12,0)	0.430
	Antidepressiva	60 (7,6)	12 (4,6)	48 (9,2)	<b>0.023</b>
<u>Belastbarkeit</u>	6-MGT durchgeführt	711 (90,3)	221 (84,0)	490 (93,5)	<b>&lt; 0.001</b>
<u>&amp;</u>	6-MGT vorzeitiger	15 (1,9)	10 (3,8)	5 (1,0)	<b>0.004</b>
<u>Lebensqualität</u>	Abbruch				
	Lebensqualitätsbögen ausgefüllt	695 (88,3)	219 (83,3)	476 (90,8)	<b>0.003</b>

KHK = koronare Herzkrankheit, ACVB = Aorto-Coronarer-Venen-Bypass, PAVK = periphere Verschlusskrankheit, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, ACE = Angiotensin-Konversions-Enzym, Vit. = Vitamin, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer, AK = Antikoagulantien, 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest

### 3.1.2 Klinische Aspekte, Laborparameter und Lebensqualität des Kollektivs in Abhängigkeit von den Vitamin-D-Spiegeln

In diesem Abschnitt werden einige klinische Parameter, Blutwerte sowie Angaben über die Lebensqualität der Patienten dargestellt. Die Auswahl der erhobenen Parameter erfolgte unter kardiovaskulären und kardiogenen relevanten Gesichtspunkten.

Die Darstellung der Lebensqualität des Kollektivs wird einerseits aufgrund des standardisierten Short-Form-Gesundheitsfragebogens (SF-36) und andererseits durch das Depressionsmodul (PHQ-9) des Gesundheitsfragebogens (PHQ-D) für Patienten erfasst. Dabei gibt der SF-36 ein gutes Maß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an, wobei der PHQ-9 der Messung des Schweregrades und zur Verlaufsbeurteilung von psychischen Störungen dient.

Tabelle 2 zeigt klinische Aspekte, Laborparameter und Lebensqualität des Patientenkollektivs getrennt nach Patienten im unteren und den beiden oberen Terzilen in Bezug auf die Vitamin-D-Serumkonzentrationen. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel und einem Durchschnittsalter von  $68,5 \pm 8,4$  Jahren statistisch signifikant älter waren als Patienten mit höherem Vitamin-D-Spiegel (Durchschnittsalter  $66,6 \pm$

8,0 Jahre). Der BMI war mit  $30,1 \pm 5,4$  in dieser Gruppe ebenfalls signifikant erhöht gegenüber den Patienten in den oberen beiden Vitamin-D-Terzilen ( $29,0 \pm 4,7$ ). RR systolisch und RR diastolisch zeigten keine unterschiedliche Vitamin-D-Spiegelverteilung im Vergleich zur Gesamtpopulation. Dasselbe galt für Natrium, Gesamtcholesterin und Hämoglobin. Die Herzfrequenz, NT-proBNP, Kalium, Harnsäure und PHQ-9-Punkteanzahl waren in der Niedrig-Vitamin-D-Gruppe signifikant erhöht. Die Gruppe mit einem Vitamin-D-Spiegel von  $> 10,9$  ng/ml hatte dagegen signifikant höhere Werte für HDL, GFR und SF-36. Mit  $510,2 \text{ m} \pm 113,9 \text{ m}$  war die durchschnittliche Länge der Teststrecke im 6-MGT dieser Gruppe ebenfalls signifikant höher als bei den Patienten im unteren Vitamin-D-Terzil ( $476,7 \text{ m} \pm 124,6 \text{ m}$ ).

**Tabelle 2: Klinische Aspekte, Laborparameter und Lebensqualität des Kollektivs in Abhängigkeit von den Vitamin-D-Spiegeln**

	Vitamin D [ng/ml] (Median Split)			<b>p-Werte</b>
	Total	<= 10,9	> 10,9	
		(A)	(B)	
	N = 787	N = 263	N = 524	
	<b>Mittelwert ± der Standardabweichung</b>			
Alter [Jahre]	67,2±8,2	68,5±8,4	66,6±8,0	<b>0.002</b>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29,4±5,0	30,1±5,4	29,0±4,7	<b>0.003</b>
RR systolisch [mmHg]	148,4±20,9	147,7±20,9	148,7±20,9	0.530
RR diastolisch [mmHg]	83,5±11,9	82,9±11,9	83,8±12,0	0.330
Herzfrequenz [1/min]	66,6±12,4	69,0±13,5	65,4±11,7	<b>&lt; 0.001</b>
Natrium [mmol/l]	140,5±2,7	140,6±2,9	140,5±2,6	0.720
Kalium [mmol/l]	4,3±0,6	4,4±0,6	4,2±0,5	<b>0.007</b>
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]	200,5±41,2	198,2±41,7	201,7±40,9	0.270
HDL [mg/dl]	53,4±16,7	51,7±17,7	54,3±16,0	<b>0.044</b>
Hämoglobin [g/dl]	14,0±1,3	14,0±1,3	14,0±1,2	0.500
GFR-Clearance [ml/min]	72,6±19,0	70,2±19,2	73,8±18,8	<b>0.012</b>
Harnsäure [mg/dl]	6,2±1,6	6,6±1,6	6,0±1,5	<b>&lt; 0.001</b>
6-MGT-Strecke [m]	499,8±118,3	476,7±124,6	510,2±113,9	<b>&lt; 0.001</b>
SF-36 Punkteanzahl	70,5±25,3	62,2±26,9	74,3±23,6	<b>&lt; 0.001</b>
PHQ-9 Punkteanzahl	4,9±4,2	5,6±4,4	4,6±4,0	<b>&lt; 0.001</b>
	<b>Median (Interquartilsabstand (IQR))</b>			
NT-proBNP [pg/ml]	115,9 (57-252)	145,0 (63-292)	105,9 (56-226)	<b>0,049</b>

BMI = Body-Mass-Index, IQR = Interquartilsabstand, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest, SF-36 = Kurzform-Gesundheitsfragebogen, PHQ-9 = entspricht dem Depressionsmodul des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-D)

### **3.1.3 Echokardiographische Messungen der linksventrikulären Morphologie und Funktion in Abhängigkeit von den Vitamin-D-Spiegeln**

Die nachfolgende Tabelle 3 stellt die echokardiografisch erfassten Parameter des Patientenkollektivs dar, soweit diese bei den Patienten erhoben werden konnten. Besonderer Wert wurde hierbei auf die Erfassung der Parameter der diastolischen Funktion gelegt.

Die meisten der gemessenen Parameter, nämlich der linksventrikuläre enddiastolische Ventrikeldurchmesser (LVD(ED)), der linksventrikuläre endsystolische Ventrikeldurchmesser (LVD(ES)), die enddiastolisch gemessene Dicke des interventrikulären Septums und der Hinterwand, der LV-Massenindex, die im Mitralisdoppler bestimmte E- und A-Welle, das E/A-Verhältnis, die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), Dezelerationszeit, E'-Welle, A'-Welle, E/e' lateral, E/e' medial, der systolische und der diastolische Fluss, der atriale Rückfluss und die Strömungsausbreitungszeit zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Durchschnittswerten der Patientengruppe im unteren Vitamin-D-Terzil im Vergleich zur Patientengruppe in den oberen beiden Vitamin-D-Spiegelterzilen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der endsystolische linke Vorhofdurchmesser (LA(ES)) und der linksarteriale Volumenindex (LAVI) waren in der niedrigen Vitamin-D-Gruppe signifikant unterschiedlich.

**Tabelle 3: Echokardiographische Messungen der linksventrikulären Morphologie und Funktion in Abhängigkeit von den Vitamin-D-Spiegeln**

	Vitamin D [ng/ml] (Median split)			p-Werte
	Total	<= 10,9	> 10,9	
	N = 776	(A) N = 260	(B) N = 516	
	Mittelwert ± der Standardabweichung			
LVEF [%]	59,1±8,3	58,3±9,0	59,5±7,9	<b>0.05</b>
LVD(ED) [mm]	49,8±6,3	50,2±6,5	49,6±6,2	0.22
LVD(ES) [mm]	31,7±6,6	32,2±6,9	31,4±6,5	0.13
IV Septum(ED) [mm]	12,3±1,9	12,4±1,8	12,2±1,9	0.15
Hinterwand(ED) [mm]	11,3±1,7	11,4±1,6	11,3±1,7	0.24
LV-Massenindex – männlich	130,2±29,8	131,1±30,5	129,7±29,4	0.67
LV-Massenindex – weiblich	109,3±24,9	110,4±23,6	108,8±25,5	0.56
LA(ES) [mm]	42,0±6,5	43,4±6,2	41,3±6,5	<b>&lt; 0.001</b>
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	25,6±10,0	27,2±10,8	24,6±9,4	<b>0.005</b>
MD: E-Welle [cm/s]	72,5±19,9	71,9±20,9	72,8±19,4	0.56
MD: A-Welle [cm/s]	80,4±19,5	80,7±19,6	80,2±19,6	0.78
E/A	0,9±0,3	0,9±0,3	0,9±0,3	0.22
MD: IVRT [ms]	103,2±22,5	101,2±19,8	104,2±23,7	0.09
MD: Dezelerationszeit [ms]	251,2±70,7	254,6±70,7	249,5±70,7	0.34
e'-Welle [cm/s]	5,9±1,7	5,8±1,8	6,0±1,7	0.32
a'-Welle [cm/s]	10,0±2,1	9,9±2,1	10,0±2,1	0.93
E/e' lateral	9,9±4,1	10,0±4,3	9,8±4,0	0.43
E/e' medial	13,2±4,6	13,4±5,4	13,1±4,1	0.60
systolischer Fluss [cm/s]	61,6±14,2	60,9±15,6	62,0±13,5	0.36
diastolischer Fluss [cm/s]	46,7±14,0	46,7±15,3	46,7±13,3	0.97
Pulmonalveneneinstrom[cm/s]	29,8±5,6	30,0±6,5	29,7±5,2	0.64
Strömungsausbreitungszeit [cm/s]	36,1±13,6	35,5±11,5	36,4±14,6	0.36

ED = enddiastolisch, ES = endsystolisch, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVD = linksventrikulärer Durchmesser, IV = intraventrikulär, LA = linker Vorhof, LAVI = linksarterialer Volumenindex, MD = Mitralisdoppler, E = frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe, A = spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe, IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit, e' = frühdiastolische Mitralingeschwindigkeit, a' = spätdiastolische Mitralingeschwindigkeit

### 3.2 Zusammenhang von Vitamin D und NTproBNP an ausgewählten Baseline-Parametern mit und ohne Altersadjustierung

Die nachfolgenden vier Tabellen stellen die oben aufgefallenen signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen als Regressionsanalysen gegenüber dem Vitamin-D-Spiegel und dem NTproBNP-Spiegel dar. Dabei werden die Werte sowohl nicht adjustiert als auch adjustiert auf Alter, das ein bekannter negativer Faktor für die Entstehung von Krankheiten ist, dargestellt. Zudem werden die numerischen und die ordinären Werte in zwei getrennten Tabellen betrachtet.

Tabelle 4 zeigt ausgewählte Baseline-Parameter, die außer des 6-MGT mit dem Vitamin-D-Spiegel signifikant korreliert sind. Dazu gehören der NTproBNP-Serumspiegel, Harnsäure, die physikalische Arbeitsskala, LA(ES) und LAVI. Auch nach Altersadjustierung blieben diese Korrelationen signifikant.

**Tabelle 4: Regressionsanalysen von Vitamin D (pro 10 ng/ml Abfall) an ausgewählten Baseline-Parametern mit und ohne Altersadjustierung**

	Nicht adjustiert		Adjustiert auf Alter	
	B [95%-KI]	p-Wert	B [95%-KI]	p-Wert
NTproBNP (geometrisch)	1,44 [1,16-1,79]	<b>0.001</b>	1,29 [1,06-1,56]	<b>0.011</b>
Harnsäure [mg/ml]	0,66 [0,39-0,94]	<b>&lt; 0.001</b>	0,63 [0,35-0,90]	<b>&lt; 0.001</b>
6-MGT [m]	-23,31 [-48,52--1,90]	0.07	-11,72 [-35,13--11,68]	0,33
SF-36 Punkteanzahl	-11,30 [-16,10--6,50]	<b>&lt; 0.001</b>	-10,08 [-14,80--5,35]	<b>&lt; 0.001</b>
LA endsystolisch [mm]	3,72 [2,50-4,94]	<b>&lt; 0.001</b>	3,60 [2,37-4,82]	<b>&lt; 0.001</b>
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	3,15 [1,32-4,98]	<b>0.001</b>	2,76 [0,94-4,57]	<b>0.003</b>

B = Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall, 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest, SF-36 = Kurzform-Gesundheitsbogen, LA= linker Vorhof, LAVI = linksarterialer Volumenindex

Das Risiko, an einer Herzinsuffizienz, DD nach Paulus, Vorhofflimmern oder Ödemen zu erkranken, ist in der Patientengruppe mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln auch nach Korrektur für das Patientenalter signifikant erhöht (Tabelle 5). Die Verwendung von Diuretika, Vitamin-K-Antagonisten oder anderen Antikoagulantien ist in dieser Patientengruppe ebenfalls wahrscheinlicher als in den Patienten mit höherem Vitamin-D-Spiegel.

**Tabelle 5: Regressionsanalysen von Vitamin D (pro 10 ng/ml Abfall) an ausgewählten Baseline-Parametern mit und ohne Altersadjustierung**

	Nicht adjustiert		Adjustiert auf Alter	
	HR [95%-KI]	p-Wert	HR [95%-KI]	p-Wert
Herzinsuffizienz	2,54 [1,73-3,72]	< <b>0.001</b>	2,38 [1,62-3,50]	< <b>0.001</b>
DD nach Paulus	1,84 [1,24-2,73]	<b>0.002</b>	1,58 [1,06-2,36]	<b>0.025</b>
Vorhofflimmern	3,20 [1,44-7,10]	<b>0.004</b>	2,76 [1,23-6,20]	<b>0.014</b>
Ödeme	2,31 [1,62-3,28]	< <b>0.001</b>	2,16 [1,51-3,07]	< <b>0.001</b>
Diuretika	1,57 [1,22-2,02]	<b>0.001</b>	1,46 [1,13-1,89]	<b>0.004</b>
Vit.-K-Antagonisten oder andere AK	2,31 [1,39-3,84]	<b>0.001</b>	2,06 [1,23-3,44]	<b>0.006</b>

HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall, DD = diastolische Dysfunktion, Vit. = Vitamin, AK = Antikoagulantien

Der NTproBNP-Serumspiegel korreliert negativ mit dem Vitamin-D-Spiegel (Tabelle 4). Wie weiter in Tabelle 6 gezeigt, korreliert er ebenfalls mit den Harnsäurewerten, dem 6-MGT, LA (endsystolisch), LAVI und zusätzlich der PHQ-9-Punkteanzahl. Diese Korrelationen bleiben auch nach Altersbereinigung signifikant.

**Tabelle 6: Regressionsanalysen von NTproBNP (pro zweifachen Anstieg) an ausgewählten Baseline-Parametern mit und ohne Altersadjustierung**

	Nicht adjustiert		Adjustiert auf Alter	
	B [95%-KI]	p-Wert	B [95%-KI]	p-Wert
Vitamin D [ng/ml]	-0,59 [-0,94—0,24]	<b>0.001</b>	-0,51 [-0,90—0,12]	<b>0.011</b>
Harnsäure [mg/ml]	0,19 [0,10-0,28]	< <b>0.001</b>	0,17 [0,06-0,27]	<b>0.002</b>
6-MGT [m]	-24,36 [-32,43--16,3]	< <b>0.001</b>	-12,19 [-20,86—3,51]	<b>0.006</b>
PHQ-9-Punkteanzahl	-5,13 [-6,69—3,57]	< <b>0.001</b>	-4,34 [-6,09—2,58]	< <b>0.001</b>
LA endsystolisch [mm]	1,34 [0,94-1,75]	< <b>0.001</b>	1,42 [0,97-1,88]	< <b>0.001</b>
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	2,53 [1,97-3,09]	< <b>0.001</b>	2,53 [1,89-3,16]	< <b>0.001</b>

B = Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall, 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest, PHQ-9 = entspricht dem Depressionsmodul des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-D), LA = linker Vorhof, LAVI = linksarterialer Volumenindex

Die in Tabelle 5 gezeigten Faktoren, deren Risiko mit niedrigerem Vitamin-D-Spiegel signifikant erhöht war (Herzinsuffizienz, DD nach Paulus, Vorhofflimmern, Ödeme und Verwendung von Diuretika, Vitamin-K-Antagonisten oder anderen Antikoagulantien), kamen auch in Patienten mit erhöhtem NTproBNP-Spiegel signifikant häufig vor (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Regressionsanalysen von NTproBNP (pro zweifachen Anstieg) an ausgewählten Baseline-Parametern mit und ohne Altersadjustierung**

	Nicht adjustiert		Adjustiert auf Alter	
	HR [95%-KI]	p-Wert	HR [95%-KI]	p-Wert
Herzinsuffizienz	1,48 [1,33-1,66]	< 0.001	1,48 [1,31-1,66]	< 0.001
DD nach Paulus	2,05 [1,77-2,36]	< 0.001	1,96 [1,69-2,28]	< 0.001
Vorhofflimmern	3,80 [2,74-5,26]	< 0.001	3,93 [2,79-5,52]	< 0.001
Ödem	1,24 [1,12-1,36]	< 0.001	1,18 [1,06-1,32]	0.003
Diuretika	1,23 [1,12-1,34]	< 0.001	1,16 [1,06-1,28]	0.002
Vit.-K-Antagonisten oder andere AK	2,31 [1,94-2,75]	< 0.001	2,35 [1,95-2,83]	< 0.001

HR = Hazard-Ratio, KI = Konfidenzintervall, DD = diastolische Dysfunktion, Vit = Vitamin, AK = Antikoagulationen

### **3.3 Prognostischer Wert der Baseline-Parameter bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, Hospitalisierung und Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen**

Im Folgenden werden die erhobenen Baseline-Parameter der Patienten bezüglich ihrer prognostischen Bedeutung analysiert. Tabelle 8 zeigt dabei diese Parameter nicht adjustiert, Tabelle 9 zeigt sie alterskorrigiert, Tabelle 10 zeigt die Parameter gegeneinander adjustiert.

Alle in Tabelle 8 gezeigten Parameter hatten dabei einen signifikanten Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate. Hospitalisierungen waren signifikant häufiger Patienten bei Verwendung von Vitamin-K-Antagonisten oder anderen Antikoagulantien, bei erhöhter Harnsäure, bei niedrigen Werten auf dem SF-36 und bei erhöhtem LA (endsystolisch). Kardiovaskuläre Hospitalisierungen traten ebenfalls bei Patienten mit Verwendung von Vitamin-K-Antagonisten oder anderen Antikoagulantien, mit niedrigen Werten auf dem SF-36, und erhöhtem LA (endsystolisch) auf. Zusätzlich konnte eine Signifikanz bezüglich kardiovaskulärer Hospitalisierungen auch für erniedrigte Vitamin-D- und erhöhte NT-proBNP-Spiegel sowie für eine Vergrößerung des LAVI nachgewiesen werden.

**Tabelle 8: Prognostischer Wert der Baseline-Parameter bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, Hospitalisierung und Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen ohne Adjustierung**

	5-JÜR		Hospitalisierung		Kardiovaskuläre Hospitalisierung	
	Hazard-Ratio [95%-KI]	P-Wert	Hazard-Ratio [95%-KI]	p-Wert	Hazard-Ratio [95%-KI]	p-Wert
Vitamin D (pro 10 ng/ml Abfall)	1,55 [1,00-2,42]	<b>0.05</b>	1,14 [0,90-1,46]	0.28	1,74 [1,08-2,80]	<b>0.023</b>
NTproBNP (pro doppelte Erhöhung)	1,72 [1,54-1,93]	<b>&lt; 0.001</b>	1,01 [0,93-1,09]	0.86	1,19 [1,04-1,36]	<b>0.013</b>
Herzinsuffizienz	3,33 [2,12-5,23]	<b>&lt; 0.001</b>	1,06 [0,76-1,48]	0.73	1,60 [0,93-2,73]	0.09
DD nach Paulus	2,62 [1,63-4,23]	<b>&lt; 0.001</b>	0,90 [0,62-1,31]	0.57	1,15 [0,62-2,15]	0.65
Vorhofflimmern	5,63[2,96-10,70]	<b>&lt; 0.001</b>	1,04 [0,49-2,21]	0.92	1,60 [0,50-5,09]	0.43
Ödeme	2,08 [1,32-3,29]	<b>0.002</b>	0,74 [0,54-1,03]	0.07	1,13 [0,67-1,92]	0.65
Diuretika	2,58 [1,55-4,29]	<b>&lt; 0.001</b>	1,00 [0,77-1,30]	0.99	1,22 [0,76-1,96]	0.40
Vit-K-Antagonisten oder andere AK	4,50 [2,68-7,55]	<b>&lt; 0.001</b>	1,70 [1,13-2,54]	<b>0.010</b>	3,04 [1,66-5,56]	<b>&lt; 0.001</b>
Harnsäure (pro 1mg/dl Abfall)	1,37 [1,23-1,54]	<b>&lt; 0.001</b>	1,11 [1,02-1,21]	<b>0.018</b>	1,14 [0,99-1,33]	0.08
6-MGT (pro 100 m Abfall)	1,59 [1,36-1,86]	<b>&lt; 0.001</b>	1,00 [0,90-1,12]	0.93	1,08 [0,89-1,31]	0.43
SF-36 Punkte (pro 10 Punkte Abfall)	1,22 [1,13-1,33]	<b>&lt; 0.001</b>	1,07 [1,01-1,12]	<b>0.015</b>	1,15 [1,05-1,25]	<b>0.002</b>
LA endsystolisch (pro 5 mm Anstieg)	1,48 [1,27-1,73]	<b>&lt; 0.001</b>	1,14 [1,04-1,27]	<b>0.008</b>	1,43 [1,21-1,70]	<b>&lt; 0.001</b>
LAVI (pro 5 mm Anstieg)	1,34 [1,21-1,49]	<b>&lt; 0.001</b>	1,02 [0,93-1,13]	0.66	1,28 [1,11-1,47]	<b>0.001</b>

5-JÜR = 5-Jahres-Überlebensrate, KI = Konfidenzintervall, DD = diastolische Dysfunktion, Vit = Vitamin, AK = Antikoagulantien, 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest, SF-36 = Kurzform-Gesundheitsbogen, LA = linker Vorhof, LAVI = linksarterialer Volumenindex

**Tabelle 9: Voraussagende Informationen der Baseline-Parameter bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, Hospitalisierung und Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen mit Altersadjustierung**

	5-JÜR		Hospitalisierung		Kardiovaskuläre Hospitalisierung	
	Hazard-Ratio [95%-KI]	p-Wert	Hazard-Ratio [95%-KI]	p-Wert	Hazard-Ratio [95%-KI]	p-Wert
Vitamin D (pro 10 ng/ml Abfall)	1,16 [0,74-1,82]	0.51	1,15 [0,90-1,46]	0.27	1,63 [1,01-2,64]	<b>0.046</b>
NTproBNP (pro zweifachen Anstieg)	1,56 [1,37-1,77]	< <b>0.001</b>	1,00 [0,92-1,10]	0.93	1,14 [0,98-1,33]	0.08
Herzinsuffizienz	2,41 [1,52-3,84]	< <b>0.001</b>	1,06 [0,75-1,48]	0.75	1,45 [0,84-2,51]	0.18
DD nach Paulus	1,71 [1,04-2,78]	<b>0.033</b>	0,89 [0,61-1,30]	0.54	0,99 [0,53-1,88]	0.99
Vorhofflimmern	3,99 [2,08-7,65]	< <b>0.001</b>	1,04 [0,49-2,21]	0.92	1,45 [0,45-4,64]	0.53
Ödeme	1,67 [1,06-2,63]	<b>0.027</b>	0,74 [0,53-1,02]	0.07	1,05 [0,62-1,79]	0.85
Diuretika	2,05 [1,23-3,42]	<b>0.006</b>	1,00 [0,77-1,30]	0.99	1,14 [0,71-1,84]	0.59
Vit.-K-Antagonisten oder andere AK	3,59 [2,12-6,08]	< <b>0.001</b>	1,70 [1,13-2,56]	<b>0.011</b>	2,81 [1,52-5,18]	<b>0.001</b>
Harnsäure (pro 1 mg/dl Abfall)	1,34 [1,19-1,51]	< <b>0.001</b>	1,11 [1,02-1,21]	<b>0.019</b>	1,13 [0,97-1,31]	0.12
6-MGT (pro 100 m Abfall)	1,30 [1,09-1,56]	<b>0.004</b>	1,00 [0,88-1,13]	0.98	1,01 [0,82-1,25]	0.93
SF-36 Punkte (pro 10 Punkte Abfall)	1,15 [1,05-1,26]	<b>0.002</b>	1,06 [1,01-1,12]	<b>0.029</b>	1,12 [1,02-1,23]	<b>0.015</b>
LA endsystolisch (pro 5 mm Anstieg)	1,39 [1,20-1,62]	< <b>0.001</b>	1,15 [1,04-1,27]	<b>0.008</b>	1,41 [1,19-1,67]	< <b>0.001</b>
LAVI (pro 5 mm Anstieg)	1,30 [1,16-1,44]	< <b>0.001</b>	1,02 [0,93-1,12]	0.69	1,25 [1,08-1,45]	<b>0.002</b>

5-JÜR = 5-Jahres-Überlebensrate, KI = Konfidenzintervall, DD = diastolische Dysfunktion, Vit = Vitamin, AK = Antikoagulationen, 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest, SF-36 = Kurzform-Gesundheitsbogen, LA = linker Vorhof, LAVI = linksarterieller Volumenindex

**Tabelle 10: Voraussagende Informationen der Baseline-Parameter bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, Hospitalisierung und Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen adjustiert gegeneinander**

	5-JÜR		Hospitalisierung		Kardiovaskuläre Hospitalisierung	
	Hazard-Ratio [95%-KI]	p-Wert	Hazard-Ratio [95%-KI]	p-Wert	Hazard-Ratio [95%-KI]	p-Wert
Vitamin D (pro 10 ng/ml Abfall)	0,69 [0,32-1,49]	0.35	1,25 [0,78-1,99]	0.36	3,50 [1,02-12,03]	<b>0.047</b>
NTproBNP (pro zweifachen Anstieg)	1,58 [1,20-2,08]	<b>0.001</b>	1,02 [0,86-1,21]	0.82	1,11 [0,79-1,54]	0.55
Herzinsuffizienz	0,90 [0,36-2,26]	0.82	1,31 [0,71-2,41]	0.38	0,86 [0,28-2,61]	0.79
DD nach Paulus	1,12 [0,44-2,88]	0.81	0,90 [0,46-1,74]	0.75	0,71 [0,22-2,33]	0.57
Vorhofflimmern	1,69 [0,35-8,08]	0.51	0,56 [0,14-2,24]	0.42	0,46 [0,07-2,93]	0.41
Ödeme	1,02 [0,45-2,31]	0.96	0,90 [0,55-1,50]	0.70	1,69 [0,65-4,41]	0.28
Diuretika	1,58 [0,68-3,68]	0.29	0,65 [0,41-1,02]	0.06	0,54 [0,23-1,30]	0.17
Vit.-K-Antagonisten oder andere AK	1,32 [0,30-5,85]	0.71	1,34 [0,59-3,04]	0.48	3,04 [0,82-11,31]	0.10
Harnsäure (per 1 mg/dl Abfall)	1,05 [0,80-1,39]	0.71	1,06 [0,89-1,27]	0.51	0,89 [0,63-1,26]	0.51
6-MGT (pro 100 m Abfall)	1,13 [0,78-1,63]	0.52	0,92 [0,73-1,16]	0.48	0,90 [0,56-1,43]	0.65
SF-36 Punkte (pro 10 Punkte Abfall)	1,05 [0,88-1,25]	0.61	1,09 [0,98-1,21]	0.10	1,06 [0,86-1,31]	0.58
LA endsystolisch (pro 5 mm Anstieg)	1,24 [0,81-1,88]	0.32	1,35 [1,04-1,77]	<b>0.026</b>	1,79 [1,07-3,00]	<b>0.026</b>
LAVI (pro 5 mm Anstieg)	0,94 [0,72-1,23]	0.64	0,88 [0,72-1,06]	0.18	0,98 [0,72-1,33]	0.88

5-JÜR = 5-Jahres-Überlebensrate, KI = Konfidenzintervall, DD = diastolische Dysfunktion, Vit = Vitamin, AK = Antikoagulantien, 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest, SF-36 = Kurzform-Gesundheitsbogen, LA = linker Vorhof, LAVI = linksarterieller Volumenindex

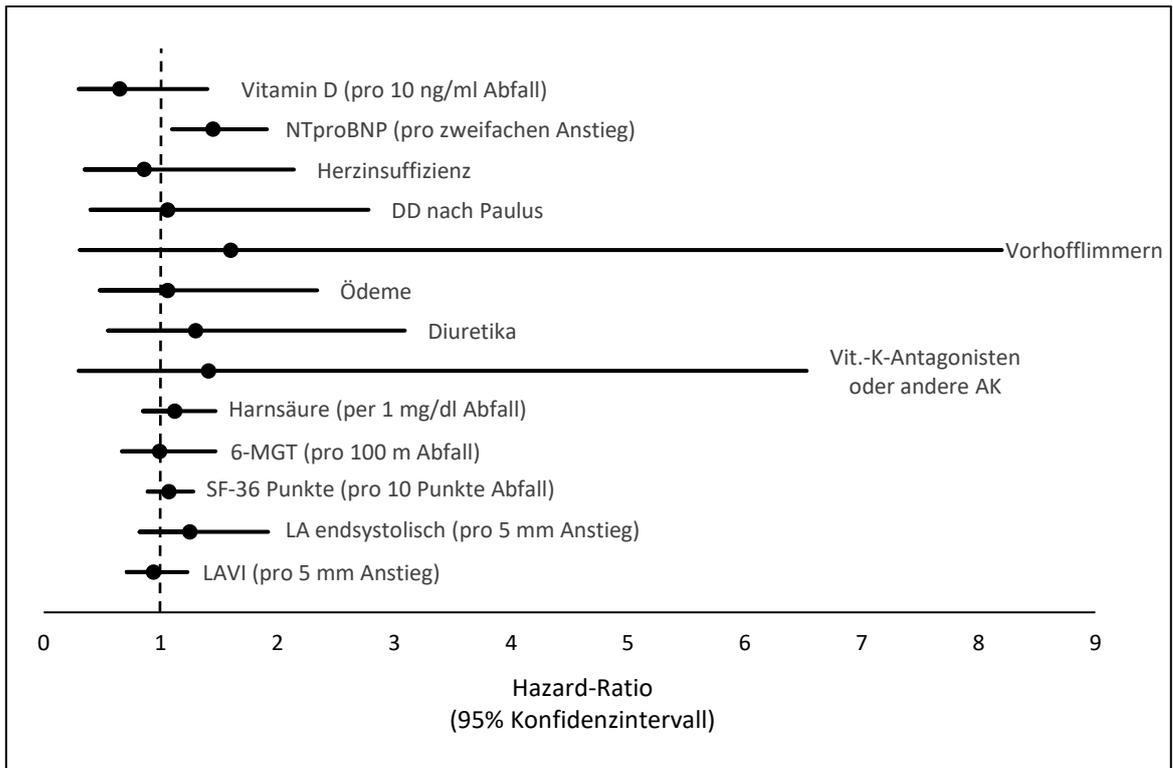
Werden diese Baseline-Parameter gegeneinander und gegen das Patientenalter adjustiert, verbleiben noch immer signifikante prognostische Marker (Tabelle 11). Für jeden zweifachen Anstieg des Serum-NTproBNP-Spiegels verringert sich die 5-JÜR. Die Anzahl aller Hospitalisierungen und spezifisch kardiovaskulären Hospitalisierungen steigen mit jedem 5 mm LA(ES)-Anstieg signifikant.

Die Hazard-Ratio einer kardiovaskulären Hospitalisierung ist 3,22 [KI:0,93-11,22] und für die 5-JÜR 0,65 [KI:0,30-1,40] für jeden Abfall des Vitamin-D-Serumspiegels um 10 ng/ml.

**Tabelle 11: Voraussagende Informationen der Baseline-Parameter bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, Hospitalisierung und Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen adjustiert gegeneinander und an das Alter**

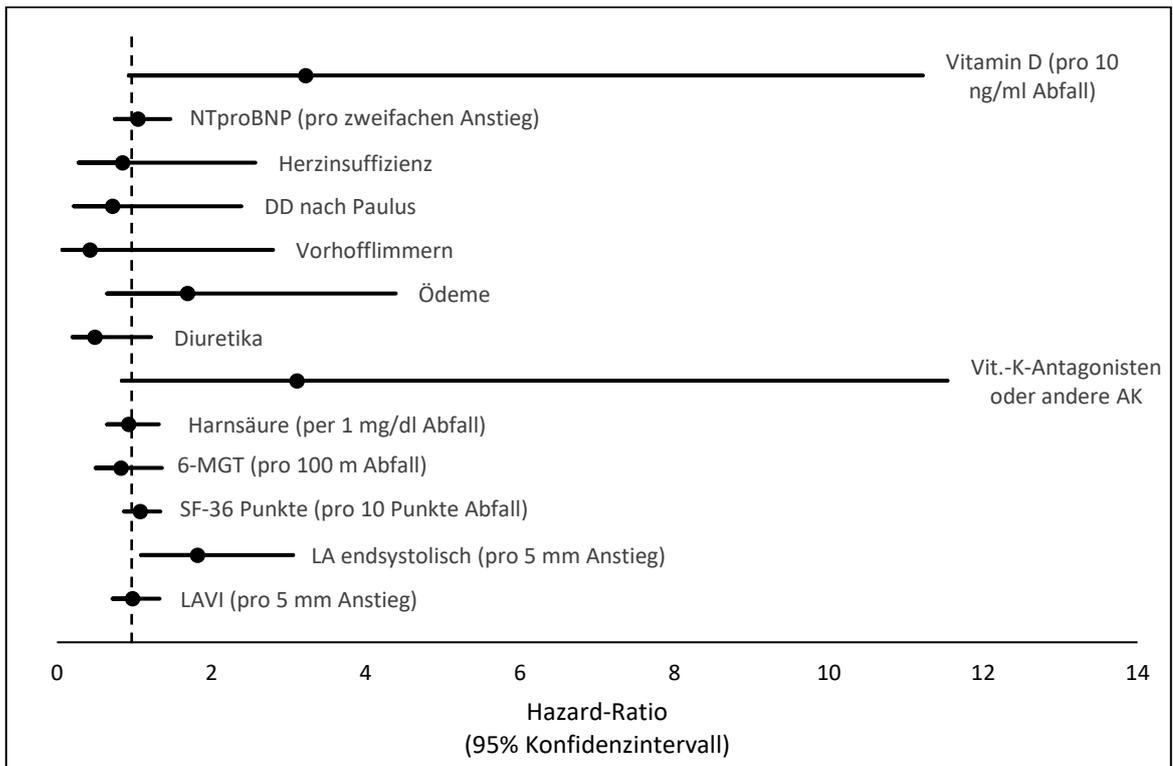
	5-JÜR		Hospitalisierung		Kardiovaskuläre Hospitalisierung	
	Hazard-Ratio [95%-KI]	p-Wert	Hazard-Ratio [95%-KI]	p-Wert	Hazard-Ratio [95%-KI]	p-Wert
Vitamin D (pro 10 ng/ml Abfall)	0,65 [0,30-1,40]	0.27	1,21 [0,76-1,94]	0.42	3,22 [0,93-11,22]	0.07
NTproBNP (pro zweifachen Anstieg)	1,45 [1,10-1,91]	<b>0.009</b>	0,99 [0,83-1,18]	0.89	1,05 [0,75-1,47]	0.78
Herzinsuffizienz	0,86 [0,35-2,14]	0.75	1,34 [0,73-2,46]	0.34	0,85 [0,28-2,57]	0.78
DD nach Paulus	1,06 [0,40-2,78]	0.91	0,89 [0,46-1,74]	0.74	0,72 [0,22-2,39]	0.59
Vorhofflimmern	1,60 [0,31-8,2]	0.57	0,57 [0,14-2,28]	0.43	0,43 [0,07-2,80]	0.38
Ödeme	1,06 [0,48-2,34]	0.89	0,90 [0,54-1,49]	0.69	1,69 [0,65-4,39]	0.28
Diuretika	1,3 [0,55-3,09]	0.55	0,62 [0,39-0,99]	<b>0.045</b>	0,49 [0,20-1,22]	0.12
Vit.-K-Antagonisten oder andere AK	1,41 [0,30-6,53]	0.66	1,33 [0,59-3,01]	0.49	3,11 [0,84-11,54]	0.09
Harnsäure (per 1 mg/dl Abfall)	1,12 [0,85-1,47]	0.43	1,07 [0,90-1,28]	0.44	0,93 [0,65-1,32]	0.68
6-MGT (pro 100 m Abfall)	0,99 [0,67-1,47]	0.96	0,88 [0,69-1,12]	0.29	0,83 [0,50-1,36]	0.45
SF-36 Punkte (pro 10 Punkte Abfall)	1,07 [0,89-1,28]	0.48	1,10 [0,99-1,23]	0.07	1,08 [0,87-1,34]	0.51
LA endsystolisch (pro 5 mm Anstieg)	1,25 [0,82-1,92]	0.30	1,37 [1,05-1,79]	<b>0.021</b>	1,82 [1,09-3,06]	<b>0.023</b>
LAVI (pro 5 mm Anstieg)	0,94 [0,71-1,23]	0.64	0,87 [0,72-1,05]	0.16	0,98 [0,72-1,33]	0.88

5-JÜR = 5-Jahres-Überlebensrate, KI = Konfidenzintervall, DD = diastolische Dysfunktion, Vit = Vitamin, AK = Antikoagulantien, 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest, SF-36 = Kurzform-Gesundheitsbogen, LA = linker Vorhof, LAVI = linksarterieller Volumenindex



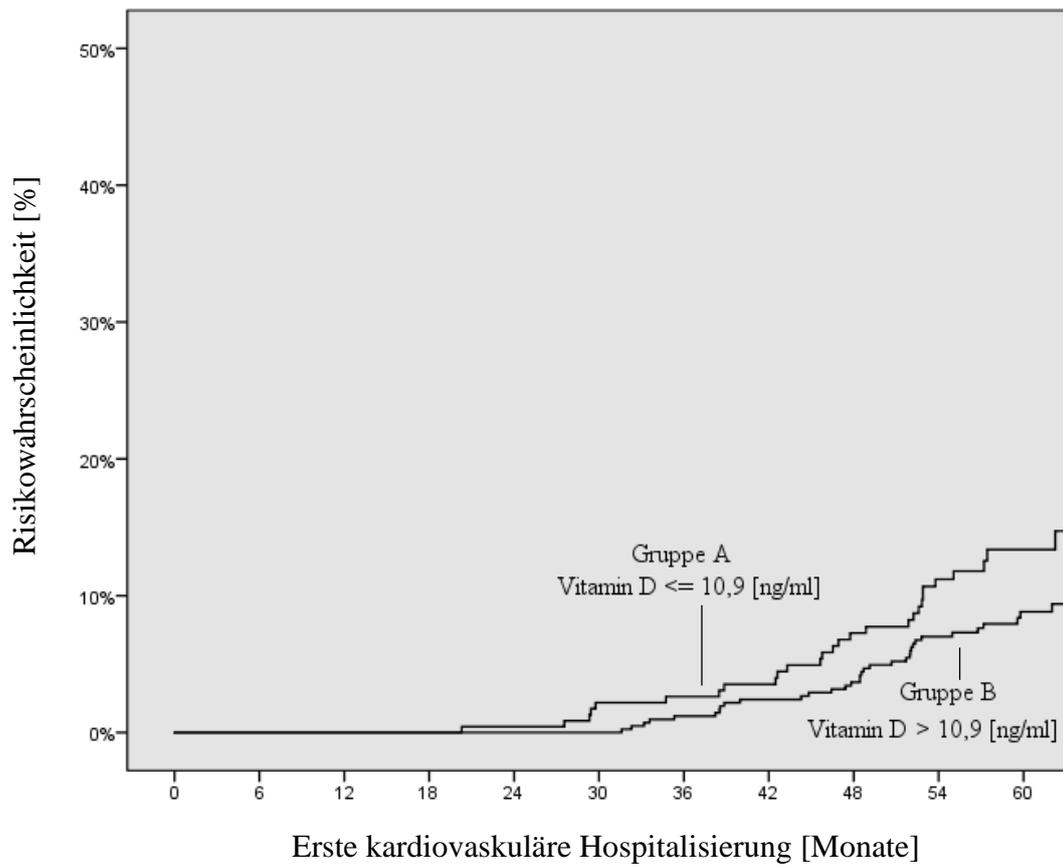
**Abbildung 2: Multivariable Darstellung der in Tabelle 11 dargestellten Baseline-Parameter in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate**

DD = diastolische Dysfunktion, Vit = Vitamin, AK = Antikoagulantien, 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest, SF-36 = Kurzform-Gesundheitsbogen, LA = linker Vorhof, LAVI = linksarterialer Volumenindex



**Abbildung 3: Multivariable Darstellung der in Tabelle 11 dargestellten Baseline-Parameter in Bezug auf die kardiovaskulären Hospitalisierungen**

DD = diastolische Dysfunktion, Vit = Vitamin, AK = Antikoagulantien, 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest, SF-36 = Kurzform-Gesundheitsbogen, LA = linker Vorhof, LAVI = linksarterialer Volumenindex



**Abbildung 4: Graphische Darstellung der erstmaligen kardiovaskulären Hospitalisierung abhängig vom Vitamin-D-Spiegel**

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeine Patientencharakteristik

In diese Studie wurden 787 Patienten aufgenommen. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern zeigte sich bei etwa einem Drittel der Patienten ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel mit einer 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration von  $\leq 10,9$  ng/ml. Damit ist der Anteil an Patienten in dieser Studie, die einen Vitamin-D-Mangel aufzeigten, deutlich höher als in einer Metaanalyse von 18 Populationsstudien, welche die verschiedenen europäischen Gesamtpopulationen untersucht hatten (Cashman et al. 2016). In dieser Studie hatten 13 % der 55.844 Probanden einen Serum-Vitamin-D-Spiegel von  $< 30$  nmol/l. Dies entspricht ungefähr 12 ng/ml und ist damit ein etwas höherer Grenzwert als der in dieser Studie eingesetzte Grenzwert von 10,9 ng/ml. Andere Studien sprechen von weitaus höheren Prävalenzen für Vitamin-D-Mangel (Pilz et al. 2009). Beim Vergleich der Vitamin-D-Prävalenz in verschiedenen Studien muss jedoch beachtet werden, dass die Prävalenz mit dem Alter zunimmt, in verschiedenen Patientenpopulationen höher ist als in der Normalbevölkerung und sich mit dem Jahresrhythmus ändert, da die UV-Einstrahlung besonders in höheren Breitengraden im Winter niedriger ist als im Sommer (Carrillo-Vega et al. 2017; Wyskida et al. 2017). Schon in der Vergangenheit konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eine höhere Vitamin-D-Mangel-Prävalenz haben als die gleichaltrige Normalbevölkerung (Pilz et al. 2009; Ameri et al. 2010; Pilz S. et al. 2010; Pandit et al. 2014; Johansson et al. 2016).

Vitamin-D-Mangel war signifikant mit dem Raucherstatus der Patienten korreliert, das heißt, bei ehemaligen Rauchern waren signifikant häufiger ein Vitamin-D-Mangel zu verzeichnen als bei Nichtrauchern. Darin spiegelt sich wahrscheinlich eine physiologische Reaktion des Körpers auf das Rauchen wider, in der Vitamin D verbraucht wird. Dieser Befund deckt sich mit epidemiologischen Studien zum Vitamin-D-Mangel, die zeigen konnten, dass Raucher signifikant niedrigere Vitamin-D-Spiegel haben als Nichtraucher (Jiang et al. 2016; Li et al. 2016; Sebekova et al. 2016; Tønnesen et al. 2016; Carrillo-Vega et al. 2017; Wyskida et al. 2017). In der hier vorliegenden Studie zeigte sich jedoch bei derzeitigen Rauchern keine signifikante Erhöhung des Risikos, an einem schweren Vitamin-D-Mangel zu leiden. Möglicherweise war der Anteil an derzeitigen Rauchern in unserer Studienpopulation zu

gering, um diesen Effekt demonstrieren zu können. Um diesen Sachverhalt näher zu durchleuchten, wäre eine größere Studie mit einer größeren Anzahl von derzeitigen Rauchern nötig und zudem müsste untersucht werden, wie lange es bei ehemaligen Rauchern her ist, dass sie geraucht haben.

COPD war bei Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel signifikant häufiger anzutreffen als bei Patienten mit mehr als 10,9 ng/ml Vitamin D im Serum. Hierbei kann jedoch der Raucherstatus, also die Tatsache, dass ehemalige Raucher in der Vitamin-D-Mangelgruppe überrepräsentiert sind, als konfundierender Faktor wirken, da Rauchen einer der wichtigsten Risikofaktoren für COPD darstellt (Mannino und Buist 2007; Cox 2011; Ryan et al. 2014).

Vorhofflimmern, Ödeme, nächtlicher Husten, Müdigkeit/Leistungsschwäche und HFpEF nach dem Paulus-Schema waren ebenfalls in der Patientengruppe mit einem Vitamin-D-Serumspiegel von  $\leq 10$  ng/ml häufiger als in der Gruppe mit einem höheren Vitamin-D-Spiegel. Diese HF-Symptome könnten darauf hinweisen, dass, wie in anderen Studien gefunden, Vitamin-D-Mangel mit einer schlechteren HF-Prognose und/oder HF-Status korreliert (Zittermann et al. 2003; Ameri et al. 2010; Fall et al. 2012; Akin et al. 2014; Pandit et al. 2014). Dementsprechend ist es nicht überraschend, dass Patienten im unteren Vitamin-D-Terzil häufiger ACE-Hemmer, Diuretika, Vitamin-K-Antagonisten und andere Antikoagulantien zur symptomatischen HF-Behandlung einnahmen und eine verminderte Leistungsfähigkeit in Form eines schlechteren 6-MGT und eines häufigeren vorzeitigen Abbruchs des 6-MGT zeigten. Dagegen spricht jedoch, dass das relative Risiko anderer HF-Symptome, wie Nykturie, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und Hospitalisierungen, in den vergangenen 12 Monaten mit einem geringeren Vitamin-D-Serumspiegel nicht signifikant anstieg. Bei genauer Betrachtung der Werte für diese drei letztgenannten Symptome fällt auf, dass sehr wohl ein Trend zu einem erhöhten Risiko bei niedrigerem Vitamin-D-Spiegel besteht, jedoch waren die Unterschiede zu gering, um statistische Signifikanz zu erreichen. Es kann also vermutet werden, dass eine ähnliche Studie mit einem größeren Patientenkollektiv durchaus signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit sehr niedrigem Vitamin-D-Spiegel und Patienten mit höherem Vitamin-D-Spiegel in Bezug auf die Häufigkeit von Nykturie, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und Hospitalisierungen in den vergangenen zwölf Monaten finden würde. Dasselbe gilt wahrscheinlich für andere Komorbiditäten wie KHK, Z. n. Myokardinfarkt, ACVB, HLP, Diabetes mellitus, cerebrovaskuläre Erkrankungen, PAVK und Depressionen, die in anderen Studien mit Vitamin-D-

Mangel korrelierten, jedoch in dieser Studie möglicherweise wegen einer zu geringen Anzahl von Patienten mit diesen Erkrankungen keine Signifikanz erreichten (Ameri et al. 2010; May et al. 2010; Pilz S. et al. 2010; Johansson et al. 2016; Jhee et al. 2017).

Dass keine signifikante Korrelation zwischen Vitamin-D-Mangel und der Einnahme von Lipidsenkern, ASS und TAH, Ca-Antagonisten, Allopurinol und Betablockern bestand, mag ebenfalls daran gelegen haben, dass zum Beispiel im Vergleich zu der Anzahl der Patienten die einen ACE-Hemmer einnahmen, die Anzahl der Patienten relativ klein war. Dadurch war möglicherweise die Populationsgröße nicht ausreichend, um statistisch signifikante Unterschiede festzustellen.

Eine Korrelation von Depressionen mit Vitamin-D-Mangel wurde in der Vergangenheit in verschiedenen Patientenpopulationen festgestellt (May et al. 2010; Fedotova et al. 2016; Barbonetti et al. 2017; Jhee et al. 2017). Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnte diese Korrelation gezeigt werden (Johansson et al. 2016). In der hier vorliegenden Studie konnte zwar, wahrscheinlich aufgrund zu geringer Fallzahlen, im Gegensatz zu diesen Studien keine signifikante Korrelation zwischen Depression und Vitamin-D-Status nachgewiesen werden, es wurde jedoch auch untersucht, welcher Anteil der Patienten in der Niedrig- oder Hoch-Vitamin-D-Gruppe jeweils Antidepressiva einnahm. Dabei wurde festgestellt, dass eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Einnahme von Antidepressiva bestand. Dies weist darauf hin, dass auch in der hier vorliegenden Studie mit älteren Patienten bei denen eine DD besteht, im Gegensatz zu einer Studie mit gesunden, jüngeren Frauen, in der keine solche Korrelation gefunden wurde (Kwasky und Groh 2014), der Vitamin-D-Spiegel signifikant mit der Depressionsprävalenz korreliert.

Der Anteil der Patienten, welche das Gichtmedikament Allopurinol einnahmen, war in der Niedrig-Vitamin-D-Gruppe nicht-signifikant höher als in der Patientengruppe mit höherem Vitamin-D-Spiegel. In der Vergangenheit konnte allerdings eine signifikante Korrelation zwischen Vitamin-D-Spiegel und Gichtprävalenz gezeigt werden, was durch unsere Ergebnisse nicht bestätigt werden konnte (Takahashi et al. 1998).

Signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und der Gruppe mit höheren Vitamin-D-Spiegeln fanden sich in der Anzahl der Patienten, die den 6-MGT durchführten, sowie in der Anzahl der vorzeitig abgebrochenen Gehtests.

Dies könnte darauf hinweisen, dass die Herzfunktion bei DD, die Ausgangshypothese bestätigend, negativ mit dem Vitamin-D-Spiegel korreliert. In der Literatur finden sich jedoch auch Berichte, die zeigen, dass Vitamin D einen Einfluss sowohl auf die Kraft als auch auf die Ausdauer der Skelettmuskulatur hat (Justice et al. 2014; Tomlinson et al. 2015; Walrand 2016). Dieser Effekt könnte hier ebenfalls eine Rolle spielen und zusammen mit einem etwaigen positiven Einfluss von Vitamin D auf die Herzmuskulatur zu synergistisch wirken.

## **4.2 Klinische Aspekte sowie Laborparameter**

Studien aus der Vergangenheit zeigen, dass Vitamin-D-Spiegel negativ mit dem Patientenalter korreliert sind (Wahl et al. 2012). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie, in welcher das Durchschnittsalter der Patienten mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln signifikant höher war als das der Patienten mit höheren Vitamin-D-Spiegeln, bestätigen diese Daten. Ähnliches gilt für die hier gefundene negative Korrelation des Vitamin-D-Spiegels und des BMI. Auch hier zeigen frühere Studien einen ähnlichen Zusammenhang (Lagunova et al. 2010; Vimalaswaran et al. 2013; Pathak et al. 2014). Eine Studie postuliert sogar einen kausalen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel, erläutert jedoch den möglichen Mechanismus eines solchen Zusammenhangs nicht (Lagunova et al. 2010). Weitere Parameter, wie zum Beispiel die kürzere Gehstrecke im 6-MGT, die höhere Herzfrequenz, die niedrigere GFR-Clearance oder höhere Harnsäurewerte in der Gruppe mit niedrigerem Vitamin-D-Spiegel könnten zwar als unabhängige Indikatoren eines schlechteren Herzstatus gewertet werden, beeinflussen sich jedoch häufig gegenseitig. So hat der BMI zum Beispiel einen signifikanten Einfluss auf die Herzfrequenz (Gulgun et al. 2015). Zwischen dem BMI und dem Serum-HDL-Spiegel existiert ebenfalls eine signifikante negative Korrelation (Rahman Al-Nuaim 1997; Feingold und Grunfeld 2000; Ginsberg und MacCallum 2009; Haley et al. 2013; Misra und Shrivastava 2013; Sankhla et al. 2013; Zhang et al. 2017). Stickstoffexkretion ist eine der wichtigsten Funktionen der Nieren. Damit steht die mittels GFR gemessene Nierenfunktion in einem kausalen Zusammenhang mit den Serumharnsäurespiegeln, was sich in einer starken negativen Korrelation zwischen beiden Werten zeigt (Odden et al. 2014). In der Literatur wurde in der Vergangenheit eine Korrelation zwischen BMI und physischer Funktion sowie zwischen

BMI und Lebensqualität beschrieben (Odden et al. 2014). Auf der anderen Seite kann die physische Funktion ein wichtiger diagnostischer und prognostischer Faktor bei HF sein und wird in der Form des 6-MGT häufig verwendet, was seine Rolle als eigenständiges, vom BMI und Alter unabhängiges Kriterium unterstreicht (Shoemaker et al. 2013; Ingle et al. 2014; Du et al. 2017; Uszko-Lencer et al. 2017).

Insgesamt weisen jedoch die jeweils schlechteren Werte in der niedrigen Vitamin-D-Spiegel-Gruppe darauf hin, dass Vitamin-D-Mangel möglicherweise einen negativen Einfluss auf wesentliche allgemeine und Herzparameter ausübt. Um diese genauen Zusammenhänge zu klären, wurden Regressionsanalysen durchgeführt, bei denen das Alter als konfundierender Faktor mit einbezogen wurde, um so zu untersuchen, ob der Vitamin-D-Spiegel einen vom Alter unabhängigen prognostischen Faktor darstellen könnte. Die Ergebnisse dieser Analyse werden weiter unten diskutiert.

### **4.3 Echokardiografie**

Mit der Ausnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), des endsystolischen linken Vorhofdurchmessers (LA(ES)) und des linksarterialen Volumenindex (LAVI) waren alle anderen echokardiografischen Werte in der Niedrig-Vitamin-D-Spiegelgruppe nicht signifikant unterschiedlich zu denen der Patientengruppe mit höheren Vitamin-D-Spiegeln. Die Vergrößerung sowohl des linken Vorhofdurchmessers als auch des linksarterialen enddiastolischen Volumenindex zeigt jedoch, dass der Grad der DD in der Patientengruppe mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln im Durchschnitt größer ist als in der Patientengruppe mit höheren Vitamin-D-Spiegeln. Beide Faktoren wurden in der Literatur zuvor als unabhängige Parameter einer schlechteren Prognose bei HF oder DD identifiziert (Koelling et al. 1998; Kurtoglu et al. 2000; De Vecchis et al. 2009).

Die durchschnittliche LVEF, die knapp in der hier vorliegenden Studie signifikant war, zeigte wie eine andere Studie mit Kindern, die Thalassämie haben, eine Assoziation der LVEF mit dem Vitamin-D-Spiegel (Ambarwati et al. 2016). Eine andere Studie mit Diabetikern hingegen konnte keine Korrelation zum Vitamin-D-Spiegel darstellen (Chen et al. 2014). Die unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf die LVEF sind wahrscheinlich auf Unterschiede in der Patientenpopulation zurückzuführen.

Der LV-Massenindex war in einer Studie mit Patienten mit Nierenfunktionsstörungen signifikant negativ mit dem Vitamin-D-Spiegel korreliert (Chang et al. 2015). Hier wurde jedoch keine solche Korrelation gefunden. Bei näherer Betrachtung der Daten zeigt sich jedoch, dass dieser sowohl bei Männern als auch bei Frauen in der Gruppe mit niedrigem Vitamin-D-Spiegel etwas höher liegt als in der Gruppe mit höherem Vitamin-D-Spiegel, jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Das könnte darauf hindeuten, dass eine größere Studie mit höheren Probandenzahlen auch in Patienten mit DD eine solche Assoziation finden könnte. Auf der anderen Seite ist es möglich, dass sich eine solche Assoziation nur in bestimmten Patientenpopulationen, wie zum Beispiel Patienten mit gestörter Nierenfunktion, zeigt, da Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen ein höheres Risiko haben, an linksventrikulärer Hypertrophie zu leiden, wenn sie einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel haben (Panizo et al. 2013).

In einer anderen Studie aus dem Jahre 2013 mit 2.312 Probanden, in der sowohl Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung als auch gesunde Normalspender untersucht wurden, zeigte sich weder in der Patientengruppe noch bei den Normalspendern eine Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem LV-Massenindex (van Ballegooijen et al. 2013).

Interessanterweise fand eine Studie, die Patienten mit reduzierter Nierenfunktion und linksventrikulärer Hypertrophie für 48 Wochen mit Vitamin D supplementierte, heraus, dass Vitamin D den LAVI signifikant verringerte (Tamez et al. 2012). Dies bestätigt indirekt das Ergebnis der hier vorliegenden Studie, in der sich eine signifikante negative Korrelation zwischen LAVI und Vitamin-D-Spiegel zeigte.

#### **4.4 Zusammenhang von Vitamin D und NTproBNP an ausgewählten Parametern**

Der Serum-NTproBNP-Spiegel ist bei Herzinsuffizienz erhöht und wird heutzutage als diagnostischer Parameter bei diastolischer und systolischer Dysfunktion sowie akuter und chronischer HF eingesetzt (Hummel et al. 2015). Dass er negativ mit dem Vitamin-D-Spiegel korreliert, unterstreicht die mögliche wichtige Rolle, die Vitamin D in der Progression der DD zur HF spielt. In jedem Fall können jedoch konfundierende Faktoren

wie Patientenalter und BMI die Interpretation der Daten erschweren. Aus diesem Grunde wurden verschiedene Faktoren, bei denen sich ein signifikanter Unterschied zwischen der niedrigen Vitamin-D- und der höheren Vitamin-D-Patientengruppe zeigte, auf das Alter adjustiert. Unabhängig vom Patientenalter mit dem Vitamin-D-Spiegel korreliert waren der NTproBNP-Spiegel, Serumharnsäurelevel, Punkte auf der physikalischen Arbeitsskala, LA(ES) und LAVI. Die Korrelation der Serumharnsäurewerte könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und Serumharnsäurewerten besteht. So fand eine Studie aus dem Jahr 2014 heraus, dass die höchsten Serumharnsäurewerte signifikant mit dem höchsten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko korrelieren (Odden et al. 2014). Eine andere Untersuchung mit Gichtpatienten mit erhöhten Harnsäurewerten konnte einen signifikant niedrigeren Vitamin-D-Spiegel in den Patienten im Vergleich zu altersgleichen gesunden Probanden nachweisen. Nachdem diese Gichtpatienten für zwölf Monate mit harnsäuresenkenden Medikamenten behandelt wurden, wurde ein signifikanter Anstieg des Serum-Vitamin-D-Spiegels festgestellt (Takahashi et al. 1998). Diese Daten lassen den Schluss zu, dass ein erhöhter Serumharnsäuregehalt den Vitamin-D-Spiegel über einen bisher nicht geklärten Mechanismus senken kann.

Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass der LA(ES) und LAVI unabhängige negative prognostische Marker bei HF darstellen (Koelling et al. 1998; Kurtoglu et al. 2000; De Vecchis et al. 2009). Das beide Werte mit dem Vitamin-D-Spiegel assoziiert sind, könnte darauf hinweisen, dass der Vitamin-D-Spiegel ebenfalls als negativer prognostischer Marker verwendet werden kann. A priori könnte jedoch angenommen werden, dass diese Assoziation darauf zurückzuführen ist, dass ältere DD-Patienten ein fortgeschrittenes Stadium der DD haben, was sich in schlechteren LA(ES)- und LAVI-Werten zeigt. Da Vitamin-D-Spiegel negativ mit dem Alter assoziiert sind, könnte also das Alter eine Assoziation dieser Werte mit dem Vitamin-D-Spiegel erklären. Dass dies jedoch nicht ausreicht, um diese Assoziation zu erklären, zeigt sich in der Tatsache, dass eine signifikante Assoziation auch nach Altersadjustierung in einer Regressionsanalyse bestehen bleibt. Damit kann der Vitamin-D-Spiegel als prognostischer Marker gewertet werden.

Die Prävalenz von HF ebenso wie die seiner Symptome und damit auch die Einnahme verschiedener HF-Medikamente nehmen mit zunehmendem Alter ebenfalls zu. Daher wäre denkbar, dass auch die hier gefundenen Korrelationen zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und diesen Werten ebenfalls nur darauf zurückzuführen sind, dass die Patienten mit niedrigeren

Vitamin-D-Spiegeln im Durchschnitt älter sind als die Patienten mit höheren Vitamin-D-Spiegeln. Nach Altersjustierung zeigte sich jedoch, dass die Prävalenz der Herzinsuffizienz, die DD nach Paulus, Vorhofflimmern, Ödeme und die Verwendung von Diuretika und Vitamin-K-Antagonisten unabhängig vom Alter mit dem Vitamin-D-Spiegel korrelieren. Dass der NTproBNP-Spiegel als negativer prognostischer Parameter HF ebenfalls mit diesen unabhängig vom Alter korreliert, unterstreicht die Bedeutung des Vitamin-D-Spiegels für die Prognose der DD.

Die prognostischen Werte des Vitamin-D-Spiegels für die 5-Jahres-Überlebensrate, der allgemeinen Hospitalisierungen und der kardiovaskulären Hospitalisierungen wurden daraufhin separat untersucht und mit den Werten anderer Parameter verglichen. Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel verschlechterte in dieser Rechnung die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant. Die Tatsache, dass allgemeine Hospitalisierungen in Patienten mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln im Gegensatz zu kardiovaskulären Hospitalisierungen nicht häufiger vorkommen, spricht dafür, dass kardiovaskuläre Ereignisse wesentlich am Entstehen dieser schlechteren 5-Jahres-Überlebensrate beteiligt sind. Eine ähnliche Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensrate bei gleichzeitiger vergrößerter Häufung von kardiovaskulären Hospitalisierungen, jedoch nicht von allgemeinen Hospitalisierungen, fand sich auch schon in bekannten negativen kardiovaskulären prognostischen Markern wie Herzinsuffizienz, DD nach Paulus und NTproBNP, was diese Interpretation weiter unterstreicht.

Parameter, die eher unspezifisch sind und auch mit anderen Komorbiditäten als ausschließlich kardiovaskuläre Ursachen gehäuft auftreten, zeigen, wie erwartet, nicht nur eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate und häufigere kardiovaskuläre Hospitalisierungen, sondern auch häufigere allgemeine Hospitalisierungen. Der Verlust der Signifikanz durch eine Adjustierung dieser Werte gegeneinander zeigt jedoch, dass diese Werte zum Teil miteinander verbunden sind und gemeinsam agieren.

Bei der Adjustierung sowohl gegeneinander als auch gegen das Alter der Patienten zeigte der Vitamin-D-Spiegel eine signifikante Korrelation mit der Häufigkeit der erstmaligen kardiovaskulären Hospitalisierungen wobei eine Signifikanz bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Hieraus kann geschlossen werden, dass der Vitamin-D-Spiegel ein eigenständiger prognostischer Marker für kardiovaskuläre

Hospitalisierungen in Patienten darstellt, deren Vitamin-D-Spiegel mit  $\leq 10,9$  ng/ml extrem niedrig war.

## 5 Zusammenfassung

Vitamin-D-Mangel ist bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz weit verbreitet. Zahlreiche Studien bewiesen bereits den Zusammenhang eines Vitamin-D-Mangels mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz beziehungsweise einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Allerdings erfolgten bislang noch keine äquivalenten Untersuchungen an Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion oder Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.

Daher wurden in der hier vorliegenden Studie 787 Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion oder Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion anhand ihrer Serum-Vitamin-D-Spiegel in Terzile eingeteilt und bezüglich ihres prognostischen Wertes über einen Untersuchungszeitraum von fünf Jahren miteinander verglichen.

Patienten mit sehr niedrigen Vitamin-D-Spiegeln waren älter, hatten vermehrt typische Herzinsuffizienz Symptome (Ödeme, nächtlicher Husten, Müdigkeit) und waren weniger körperlich belastbar (6-Minuten-Gehtest, Punkte im Gesundheitsfragebogen). Passend hierzu nahmen sie signifikant häufiger verschiedene symptomatische Herzinsuffizienz-medikamente ein.

Der Vitamin-D-Spiegel korrelierte dabei signifikant mit verschiedenen bekannten negativen prognostischen Markern bei Herzinsuffizienz, wie dem NTproBNP-Serumspiegel. Da diese Werte oft miteinander korrelieren und zudem deren Prävalenz mit dem zunehmenden Alter zunimmt, wurden deren prognostischer Wert für die 5-Jahres-Überlebensrate und allgemeine sowie kardiovaskuläre Hospitalisierungen getrennt berechnet. Hierbei konnte nach Adjustierung an das Alter und NT-proBNP ein hoher unabhängiger prädiktiver Wert von Vitamin D gegenüber einer gehäuften Anzahl von kardiovaskulären Hospitalisationen nachgewiesen werden. Ein signifikanter Zusammenhang von Vitamin D bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate und allgemeinen Hospitalisierungen bestand nicht.

Perspektivisch sind weitere Studien notwendig, um zu überprüfen ob mithilfe einer Vitamin-D-Substitution bei Patienten mit einem ausgeprägtem Vitamin-D-Mangel und einer diastolischen Dysfunktion beziehungsweise Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion eine Verbesserung der klinischen Beschwerden sowie der Prognose erzielt werden kann.

## 6 Literaturverzeichnis

- Ahmed A (2007): Clinical manifestations, diagnostic assessment, and etiology of heart failure in older adults. *Clin Geriatr Med* 23, 11–30
- Akin F, Ayça B, Köse N, Celik O, Yilmaz Y, Akin MN, Arinc H, Ozkok A, Covic A, Kanbay M (2014): Serum vitamin D and C-reactive protein levels are independently associated with diastolic dysfunction. *J Investig Med* 62, 43–48
- Ambarwati L, Rahayuningsih S, Setiabudiawan B (2016): Association between vitamin D levels and left ventricular function and NT-proBNP levels among thalassemia major children with iron overload. *Ann Pediatr Cardiol* 9, 126-131
- Ameri P, Ronco D, Casu M, Denegri A, Bovio M, Menoni S, Ferone D, Murialdo G (2010): High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20, 633–640
- Aronow WS (2006): Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure. *Cardiol Rev* 14, 108–124
- Barbonetti A, Cavallo F, D'Andrea S, Muselli M, Felzani G, Francavilla S, Francavilla F (2017): Lower vitamin D levels are associated with depression in people with chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 98, 940–946
- Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH (2015): Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev* 20, 193–201
- Beltrami M, Fumagalli C (2019): Heart failure with preserved ejection fraction in elderly. From pathophysiology to treatment: an unresolved problem. *Monaldi Arch Chest Dis* 89, 11-14
- Bikle DD (2014): Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 21, 319–329
- Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guillothe M (1993): Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 270, 1702–1707
- Blaine J, Chonchol M, Levi M (2015): Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10, 1257–1272
- Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen YS, Rigor DL, Stillman I, Tamez H, Kroeger PE et al. (2007): Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 16810–16815
- Brady J, Dwyer EM (2006): Prognosis of patients with left ventricular diastolic pressure abnormality: a long-term survival study in patients without coronary artery disease. *Clin Cardiol* 29, 121–124
- Bruch C, Klem I, Breithardt G, Wichter T, Gradaus R (2007): Diagnostic usefulness and prognostic implications of the mitral E/E' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 100, 860–865

- Carrillo-Vega MF, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU (2017): Vitamin D deficiency in older adults and its associated factors: a cross-sectional analysis of the Mexican Health and Aging Study. *Arch Osteoporos* 12, 8
- Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Molgaard C, et al. (2016): Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 103, 1033–1044
- Chang J, Ye XG, Hou YP, Wu JL, Li SL, Sun QM (2015): Vitamin D level is associated with increased left ventricular mass and arterial stiffness in older patients with impaired renal function. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 21, 3993–3999
- Chen Y, Zhao CT, Zhen Z, Wong A, Tse HF, Yiu KH (2014): Association of myocardial dysfunction with vitamin D deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 28, 286–290
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C et al. (2017): Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 19, 1574–1585
- Coetzee M, Kruger MC (2004): Osteoprotegerin-receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand ratio: a new approach to osteoporosis treatment? *South Med J* 97, 506–511
- Cox LAT (2011): A causal model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) risk. *Off Publ Soc Risk Anal* 31, 38–62
- Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, Minuz P, Delva P (2014): Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24, 861–868
- de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS (2008): Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 29, 741–747
- de Vecchis R, Cioppa C, Giasi A, Pucciarelli A, Cantatrione S (2009): Restrictive left ventricular filling pattern and increase in antero-posterior left atrial diameter: two reliable predictors of clinical deterioration in chronic heart failure II NYHA class patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 9, 364–370
- Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S, RESOLVD Pilot Study Investigators (2001): Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J* 142, 698–703
- Dhungana SP, Karki P, Lamsal M (2019): Utility of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction in asymptomatic hypertensive patients: comparison with echocardiography. *J Cardiovasc Thorac Res* 11, 14–18
- Dori G, Rudman M, Lichtenstein O, Schliamser JE (2012): Ejection fraction in patients with heart failure and preserved ejection fraction is greater than that in controls - a mechanism facilitating left ventricular filling and maximizing cardiac output. *Med Hypotheses* 79, 384–387
- Du H, Wonggom P, Tongpeth J, Clark RA (2017): Six-Minute walk test for assessing physical functional capacity in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 14, 158–166

- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM (2017): Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 14, 591–602
- Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G, Trippel T, Radenovic S, Wachter R, Inkrot S, Loncar G, Tahirovic E, Celic V et al. (2016): Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF: Insights From the CIBIS-ELD Trial. *JACC Heart Fail* 4, 140–149
- Edelmann F, Bobenko A, Gelbrich G, Hasenfuss G, Herrmann-Lingen C, Duvinage A, Schwarz S, Mende M, Prettin C, Trippel T et al. (2017): Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF): rationale and design of a multicentre, prospective, randomized, controlled, parallel group trial. *Eur J Heart Fail* 19, 1067–1074
- Erbel R, Neumann T, Zeidan Z, Bartel T, Buck T (2002): Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz. *Herz* 27, 99–106
- Fall T, Shiue I, Bergeå af Geijerstam P, Sundström J, Ärnlöv J, Larsson A, Melhus H, Lind L, Ingelsson E (2012): Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail* 14, 985–991
- Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, Moliner P, Ruiz S, Verdú-Rotellar JM, Comín-Colet J (2017): Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. *PLOS ONE* 12, e0172745
- Fedotova J, Dudnichenko T, Kruzliak P, Puchavskaya Z (2016): Different effects of vitamin D hormone treatment on depression-like behavior in the adult ovariectomized female rats. *Biomed Pharmacother* 84, 1865–1872
- Feingold KR, Grunfeld C: Obesity and Dyslipidemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P et al. (Hrsg.): *Endotext*. MDText.com, South Dartmouth 2000
- Franklin KM, Aurigemma GP (2005): Prognosis in diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 47, 333–339
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL (1998): New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 32, 865–875
- Ginsberg HN, MacCallum PR (2009): The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr* 4, 113–119
- Gulgun M, Fidanci KM, Genc FA (2015): Body weight, BMI and insulin resistance as influential factors on heart rate variability. *Respirology* 20, 846–846
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB (1985): The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132, 919–923
- Haley AP, Gonzales MM, Tarumi T, Tanaka H (2013): Dyslipidemia links obesity to early cerebral neurochemical alterations. *Obes Silver Spring Md* 21, 2007–2013
- Hense HW (2004): Epidemiologie der Herzinsuffizienz. *Med Welt* 55, 374–379
- Hollis BW, Horst RL (2007): The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: where we are and where we are going. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103, 473–476

- Hummel A, Empe K, Dörr M, Felix SB (2015): De novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure. *Dtsch Arzteblatt Int* 112, 298–310
- Hunt SA, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) (2005): ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 46, e1-e82
- Iliceto S (1997): Left ventricular dysfunction: which role for calcium antagonists? *Eur Heart J* 18 Suppl A, A87-A91
- Ilieşiu AM, Hodoroagea AS (2018): Treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Adv Exp Med Biol* 1067, 67–87
- Ingle L, Cleland JG, Clark AL (2014): The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. *BioMed Res Int* 2014, 505969
- Jhee JH, Kim H, Park S, Yun HR, Jung SY, Kee YK, Yoon CY, Park JT, Han SH, Kang SW, Yoo TH (2017): Vitamin D deficiency is significantly associated with depression in patients with chronic kidney disease. *PloS One* 12, e0171009
- Jiang CQ, Chan YH, Xu L, Jin YL, Zhu T, Zhang WS, Cheng KK, Lam TH (2016): Smoking and serum vitamin D in older Chinese people: cross-sectional analysis based on the Guangzhou Biobank Cohort Study. *BMJ Open* 6, e010946
- Johansson P, Alehagen U, van der Wal MHL, Svensson E, Jaarsma T (2016): Vitamin D levels and depressive symptoms in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 207, 185–189
- John JM, Haykowsky M, Brubaker P, Stewart K, Kitzman DW (2010): Decreased left ventricular distensibility in response to postural change in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299, H883-889
- Justice JN, Pierpoint LA, Mani D, Schwartz RS, Enoka RM (2014): Motor function is associated with 1,25(OH)<sub>2</sub>D and indices of insulin–glucose dynamics in non-diabetic older adults. *Aging Clin Exp Res* 26, 249–254
- Katz DL (2004): Lifestyle and dietary modification for prevention of heart failure. *Med Clin North Am* 88, 1295–1320
- Khder Y, Shi V, McMurray JJV, Lefkowitz MP (2017): Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol* 243, 133–165
- Khouzam RN, Dishmon DA, Farah V, Flax SD, Carbone LD, Weber KT (2006): Secondary hyperparathyroidism in patients with untreated and treated congestive heart failure. *Am J Med Sci* 331, 30–34
- Klabunde RE: CV Physiology | Ventricular Diastolic Dysfunction <http://www.cvphysiology.com/HeartFailure/HF006>; Zugriff am 24.03.2017
- Koelling TM, Semigran MJ, Mijller-Ehmsen J, Schmidt U, Mathier MA, Dec GW, Di Salvo TG (1998): Left ventricular end-diastolic volume index, age, and maximum heart rate at peak exercise predict survival in patients referred for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 17, 278–287

- Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, Voors AA, Dominjon F, Henon-Goburdhun C, Pannaux M et al. (2017): Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 19, 1495–1503
- Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GYH (2016): Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol* 203, 660–666
- Kubiak GM, Kolaszko A, Nowalany-Kozielska E (2017): Parathyroid hormone serum concentration in Central European patients with non-ischaemic heart failure as a potential marker of disease severity and poor prognosis. *Endokrynol Pol* 68, 299–305
- Kurtoglu N, Akdemir R, Yuce M, Basaran Y, Dindar I (2000): Left ventricular inflow normal or pseudonormal. A new echocardiographic method: diastolic change of left atrial diameter. *Echocardiogr Mt Kisco N* 17, 653–658
- Kwasky AN, Groh CJ (2014): Vitamin d, depression and coping self-efficacy in young women: longitudinal study. *Arch Psychiatr Nurs* 28, 362–367
- Lagunova Z, Porojnicu AC, Grant WB, Bruland Ø, Moan JE (2010): Obesity and increased risk of cancer: does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? *Mol Nutr Food Res* 54, 1127–1133
- Lam CS (2015): Diabetic cardiomyopathy: An expression of stage B heart failure with preserved ejection fraction. *Diab Vasc Dis Res* 12, 234–238
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130, 461–470
- Li K, Yang Xiyang, Wang L, Chen M, Zhao W, Xu L, Yang Xinchun (2016): Modification of the association between smoking status and severity of coronary stenosis by vitamin D in patients suspected of coronary heart disease. *Medicine (Baltimore)* 95, e4817
- Litwin SE, Zile MR (2019): Should We Test for Diastolic Dysfunction? How and How Often? *JACC Cardiovasc Imaging* 13, 297-309
- Llàcer P, Núñez J, Bayés-Genís A, Conde Martel A, Cabanes Hernández Y, Díez Manglano J, Álvarez Rocha P, Soler Rangel L, Gómez Del Olmo V, Manzano L, Montero Pérez-Barquero M (2019): Digoxin and prognosis of heart failure in older patients with preserved ejection fraction: Importance of heart rate. Results from an observational and multicenter study. *Eur J Intern Med* 60, 18–23
- Lloyd-Jones D, Larson M, Leip E, Beiser A (2002): Lifetime risk for developing congestive heart failure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 106, 3068–3072
- MacLver DH, Dayer MJ, Harrison AJI (2013): A general theory of acute and chronic heart failure. *Int J Cardiol* 165, 25–34
- Mannino DM, Buist AS (2007): Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet Lond Engl* 370, 765–773
- May HT, Bair TL, Lappé DL, Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF, Muhlestein JB (2010): Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am Heart J* 159, 1037–1043

- McDonald K (2008): Diastolic heart failure in the elderly: underlying mechanisms and clinical relevance. *Int J Cardiol* 125, 197–202
- McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, et al. (2019): The Dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart* 21, 1402-1411
- Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA (2007): Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 49, 198–207
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) (2012): The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 33, 1750–1757
- Misra A, Shrivastava U (2013): Obesity and dyslipidemia in South Asians. *Nutrients* 5, 2708–2733
- Miyagishima K, Hiramitsu S, Kimura H, Mori K, Ueda T, Kato S, Kato Y, Ishikawa S, Iwase M, Morimoto S et al. (2009): Long term prognosis of chronic heart failure: reduced vs preserved left ventricular ejection fraction. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 73, 92–99
- Naing P, Forrester D, Kangaharan N, Muthumala A, Mon Myint S, Playford D (2019): Heart failure with preserved ejection fraction: A growing global epidemic. *Aust J Gen Pract* 48, 465–471
- Odden MC, Amadu AR, Smit E, Lo L, Peralta CA (2014): Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 64, 550–557
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM (2006): Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355, 251–259
- Pandit A, Mookadam F, Boddu S, Aryal Pandit A, Tandar A, Chaliki H, Cha S, Lee HR (2014): Vitamin D levels and left ventricular diastolic function. *Open Heart* 1, e000011
- Panizo S, Barrio-Vazquez S, Naves-Diaz M, Carrillo-Lopez N, Rodriguez I, Fernandez-Vazquez A, Valdivielso JM, Thadhani R, Cannata-Andia JB (2013): Vitamin D receptor activation, left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 28, 2735–2744
- Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J (2014): Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 15, 528–537
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, Keulenaer G De, Leite-Moreira AF et al. (2007): How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539–2550
- Pieske B, Wachter R (2008): Impact of diabetes and hypertension on the heart. *Curr Opin Cardiol* 23, 340–349
- Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H (2008): Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a

- large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 3927–3935
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR (2009): Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 6, 621–630
- Pilz Stefan, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, März W (2010): Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res* 54, 1103–1113
- Pilz S., Henry RMAMA, Snijder MBB, Dam RM van, Nijpels G, Stehouwer CDA, Kamp O, Tomaschitz A, Pieber TRR, Dekker JMM et al. (2010): Vitamin D deficiency and myocardial structure and function in older men and women: The Hoorn Study. *J Endocrinol Invest* 33, 612–617
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37, 2129–2200
- Poole KES, Reeve J (2005): Parathyroid hormone - a bone anabolic and catabolic agent. *Curr Opin Pharmacol* 5, 612–617
- Poole-Wilson PA (1988): The origin of symptoms in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 9 Suppl H, 49–53
- Prasad A, Hastings JL, Shibata S, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A, Bhella PS, Okazaki K, Fu Q, Berk M, Palmer D, et al. (2010): Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 3, 617–626
- Rahman Al-Nuaim A (1997): Effect of overweight and obesity on glucose intolerance and dyslipidemia in Saudi Arabia, epidemiological study. *Diabetes Res Clin Pract* 36, 181–191
- Rich MW (1997): Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc* 45, 968–974
- Ryan DM, Vincent TL, Salit J, Walters MS, Agosto-Perez F, Shaykhiev R, Strulovici-Barel Y, Downey RJ, Buro-Aurimma LJ, Staudt MR et al. (2014): Smoking dysregulates the human airway basal cell transcriptome at COPD risk locus 19q13.2. *PLoS One* 9, e88051
- Sankhla M, Sharma TK, Gahlot S, Rathor JS, Vardey SK, Sinha M, Kaushik GG, Gadhok AK, Ghalaut VS, Mathur K, Singh R (2013): The ominous link between obesity and abdominal adiposity with diabetes and diabetic dyslipidemia in diabetic population of developing country. *Clin Lab* 59, 155–161
- Satpathy C, Mishra TK, Satpathy R, Satpathy HK, Barone E (2006): Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *Am Fam Physician* 73, 841–846
- Schleithoff SS, Zittermann A, Stüttgen B, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P (2003): Low serum levels of intact osteocalcin in patients with congestive heart failure. *J Bone Miner Metab* 21, 247–252
- Sebekova K, Krivosikova Z, Gajdos M, Podracka L (2016): Vitamin D status in apparently healthy medication-free Slovaks: Association to blood pressure, body mass index, self-reported smoking status and physical activity. *Bratisl Lek Listy* 117, 702–709

- Shan J, Zhang L, Holmes AA, Taub CC (2016): The impact of race on the prognosis of preclinical diastolic dysfunction: A large multiracial urban population study. *Am J Med* 129, 222.e1–10
- Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG (2013): Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulm Phys Ther J* 24, 21–29
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B et al. (2019): Angiotensin–Neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 17, 1609-1620
- Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, Tsutsumi Z, Yamakita J, Higashino K (1998): Decreased serum concentrations of 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> in patients with gout. *Adv Exp Med Biol* 431, 57–60
- Tamez H, Zoccali C, Packham D, Wenger J, Bhan I, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Agarwal R, Wanner C et al. (2012): Vitamin D reduces left atrial volume in patients with left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Am Heart J* 164, 902-909.e2
- Tomlinson PB, Joseph C, Angioi M (2015): Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with meta-analysis. *J Sci Med Sport* 18, 575–580
- Tønnesen R, Hovind PH, Jensen LT, Schwarz P (2016): Determinants of vitamin D status in young adults: influence of lifestyle, sociodemographic and anthropometric factors. *BMC Public Health* 16, 385
- Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ (1985): Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 312, 277–283
- Tresch DD (2000): Clinical manifestations, diagnostic assessment, and etiology of heart failure in elderly patients. *Clin Geriatr Med* 16, 445–456
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Tartièrè JM, Kesri-Tartièrè L, Godard S, Peltier M (2008): Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a prospective five-year study. *Heart Br Card Soc* 94, 1450–1455
- Tschöpe C, Birner C, Böhm M, Bruder O, Frantz S, Luchner A, Maier L, Störk S, Kherad B, Laufs U (2018): Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies : Expert opinion on the behalf of the Nucleus of the „Heart Failure Working Group“ of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 107, 1–19
- Uszko-Lencer NHMK, Mesquita R, Janssen E, Werter C, Brunner-La Rocca HP, Pitta F, Wouters EFM, Spruit MA (2017): Reliability, construct validity and determinants of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 240, 285–290
- van Ballegooijen AJ, Visser M, Kestenbaum B, Siscovick DS, de Boer IH, Gottdiener JS, deFilippi CR, Brouwer IA (2013): Relation of Vitamin D and Parathyroid Hormone to Cardiac Biomarkers and to Left Ventricular Mass (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 111, 418–424
- van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH (2014): Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 16, 772–777
- Vasan RS (2003): Diastolic heart failure. *BMJ* 327, 1181–1182

- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (1995): Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 26, 1565–1574
- Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK et al. (2013): Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 10, e1001383
- von Bibra H, St John Sutton M (2010): Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia* 53, 1033–1045
- Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, Josse R, Kanis JA, Mithal A, Pierroz DD et al. (2012): A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos* 7, 155–172
- Walrand S (2016): Effect of vitamin D on skeletal muscle. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 14, 127–134
- Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N (2014): Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Heart Fail* 7, 732–739
- Willvonseder R (1983): [Vitamin D metabolism, regulation, function]. *Padiatr Padol* 18, 131–138
- Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott RG, Barnes SA, Chumun H, Kearney LC et al. (2016): Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol* 67, 2593–2603
- Wyskida M, Wieczorowska-Tobis K, Chudek J (2017): Prevalence and factors promoting the occurrence of vitamin D deficiency in the elderly. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej* 71, 198–204
- Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H (2001): Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol* 79, 730–735
- Zhang N, Chen Y, Chen S, Jia P, Guo X, Sun G, Sun Y (2017): Self-reported snoring is associated with dyslipidemia, high total cholesterol, and high low-density lipoprotein cholesterol in obesity: A cross-sectional study from a rural area of China. *Int J Environ Res Public Health* 14, 86
- Zia AA, Komolafe BO, Moten M, Ahokas RA, McGee JE, William Rosenberg E, Bhattacharya SK, Weber KT (2011): Supplemental vitamin D and calcium in the management of African Americans with heart failure having hypovitaminosis D. *Am J Med Sci* 341, 113–118
- Zile MR (2003): Diastolic heart failure. Diagnosis, prognosis, treatment. *Minerva Cardioangiol* 51, 131–142
- Zile MR, Brutsaert DL (2002): New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I. *Circulation* 105, 1387–1393
- Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P (2003): Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 41, 105–112

## **Danksagung:**

Ich möchte mich den nachstehenden Personen für all die Unterstützung bedanken, ohne die die Verfassung meiner Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. G. Hasenfuß für die Übernahme meiner Doktorvaterschaft, die mir erst ein Promotionsvorhaben in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie an der Universität Göttingen ermöglichte.

Ein ganz besonderer Dank geht an Prof. Dr. F. Edelmann, der mich über die Jahre hinweg hervorragend betreut und stets mit seinem Wissen die hohe Qualität dieser Arbeit gesichert hat. Insbesondere bedanke ich mich für die Fortführung der Betreuung auch nach dem Wechsel seiner Arbeitsstelle an die Charité Universitätsmedizin Berlin.

Ein ganz herzliches Dankeschön gilt auch allen Mitarbeitern der kardiologischen Studienambulanz der Universitätsmedizin Göttingen um Prof. Dr. Wachter / Prof. Dr. Edelmann, die mich herzlich aufgenommen haben und mir gerade in der Anfangszeit der Orientierung stetig mit Rat und Tat zur Seite standen.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Zentrums für klinische Studien in Leipzig ohne die die hier vorliegenden statistischen Analysen und Berechnungen nicht möglich gewesen wären.